

**Univerzita Karlova  
1. lékařská fakulta**

**Postgraduální doktorské studium v biomedicině**

**Oborová rada 17: Experimentální chirurgie**

**předseda: prof. MUDr. Jaroslav Živný, DrSc.**



**UNIVERZITA KARLOVA  
1. lékařská fakulta**

**MUDr. Michal Lipš**

**Nové trendy v monitoraci a kontrole glykémie  
v perioperačním období**

**New trends in perioperative monitoring and glycaemic  
control**

**Disertační práce**

**Školitel: doc. MUDr. Jan Kunstýř, PhD.**

**Praha, 2019**

### **Čestné prohlášení**

Prohlašuji, že jsem závěrečnou práci zpracoval samostatně a že jsem řádně uvedl a citoval všechny použité prameny a literaturu. Současně prohlašuji, že práce nebyla využita k získání jiného nebo stejného titulu.

Souhlasím s trvalým uložením elektronické verze mé práce v databázi systému meziuniverzitního projektu Theses.cz za účelem soustavné kontroly podobnosti kvalifikačních prací.

V Praze dne 27. 2. 2019

---

MUDr. Michal Lipš

## **Poděkování**

Poděkování náleží všem kolegyním a kolegům, kteří spolupracují s Kardiocentrem VFN a 1.LF UK v Praze a svým spoluautorstvím se podíleli na vzniku publikací, na jejichž základě vznikla tato práce. Největší dík pak patří mému školiteli, doc. MUDr. Janu Kunstýřovi, Ph.D. za vedení, cenné rady, připomínky a trpělivost při zpracování mé disertační práce.

V Praze dne 27. 2. 2019

---

MUDr. Michal Lipš

**Identifikační záznam:**

LIPŠ, Michal. Nové trendy v monitoraci a kontrole glykémie v perioperačním období. [New trends in perioperative monitoring and glycaemic control]. Praha, 2019, 78 s., 1 příl. Disertační práce. Univerzita Karlova, 1. lékařská fakulta, Klinika anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny 1. LF UK. Školitel Kunstýř, Jan

## Souhrn

Postoj specialistů intenzivní medicíny ke kontrole glykémie u kriticky nemocných prošel za poslední dvě desítky let zásadním vývojem. Jak v literatuře, tak na diskuzních panelech během setkání odborníků doma i ve světě bylo a je možné zaznamenat extrémně invazivní přístup se snahou o těsnou kontrolu glykémie v rozmezí 4-6 mmol/l u všech kriticky nemocných, stejně jako naprosto liberální toleranci glykemií nad 12 mmol/l. Tato práce si v úvodu klade za cíl objasnit příčiny těchto extrémních postojů analýzou klíčových prací posledních let a najít důvody jejich tolik rozdílných výsledků. Dle výsledků studií za poslední dobu je zřejmé, že nejvíce z těsné kontroly glykemií profitují pacienti po kardiochirurgických výkonech. Právě na této skupině pacientů jsme se s naším týmem snažili získat odpovědi na tři klíčové otázky. Za předpokladu, že koncept těsné kontroly glykémie je smysluplný, zajímá nás: 1) Je pro úspěšné a bezpečné provádění konceptu těsné kontroly glykémie důležitý nejen vzdělaný a zkušený zdravotnický personál, ale i použití specifického algoritmu-protokolu kontroly glykémie? 2) Jaké je ideální načasování zahájení těsné kontroly glykémie u kardiochirurgického pacienta a má to vliv na morbiditu či mortalitu těchto nemocných? 3) Existuje bezpečnější alternativa k intenzivní inzulinové terapii, která bude účinná ve smyslu kontroly glykémie a bude minimalizovat riziko nežádoucích hypoglykemií? Na základě našich vlastních výsledků a zkušeností, můžeme tvrdit, že použití specifického protokolu kontroly glykémie má vliv na výslednou kvalitu a bezpečnost konceptu kontroly glykémie. Dle výsledků naší studie je z hlediska morbidity pacientů po kardiochirurgické operaci výhodnější zahájit těsnou kontrolu glykémie již v průběhu operace, a to především u pacientů bez předchozí anamnézy diabetu. Po provedení pilotního projektu s použitím GLP-1 agonistů se zdá, že použití těchto preparátů je vhodným doplňkem k inzulinu z hlediska efektivity i bezpečnosti kontroly glykémie. V závěru textu se pokusíme navrhnout možné další směry monitorace a managementu glykémie i použití nových strategií a léků v kontrole glykémie u kriticky nemocných pacientů.

***Klíčová slova:*** intenzivní inzulinová léčba, kontrola glykémie, hyperglykémie, hypoglykémie, intenzivní péče, kriticky nemocný, kardiochirurgický výkon

## Summary

Glycaemic control in critically ill patients has been a topic of considerable attention for the past 20 years. In literature and at scientific meetings, there have been ongoing debates regarding the efficacy of glycaemic control in these patients with frequently entirely opposite opinions. These range from a strict invasive approach with target glycaemia 4-6 mmol/l to a liberal approach tolerating even values higher than 12 mmol/l. In the preview of this PhD thesis we have analysed so far published literature and describe the reasons for this inconsistency. According to the results of recent studies, the most significant efficacy of tight glycaemic control has been observed in cardiac surgical patients. If we consider the concept of tight glycaemic control as efficient strategy, there are three important questions remaining unanswered as follow. Does the specific algorithm-protocol play a key part in the concept of tight glycaemic control alongside the knowledge and skills of nursing staff in safe and efficient blood glucose control? What is the ideal timing of starting the strategy of tight glycaemic control (TGC) in cardiac surgical patient? And is there any benefit in outcome respect to mortality or morbidity? Do we have any more safe and efficient option or add-on to standard perioperative insulin therapy in subjects undergoing elective cardiac surgery? Thus, the objective of our research was to answer these questions in critically ill patients undergoing cardiac surgery. In our first study we have had demonstrated that the specific algorithm was effective in achieving and maintaining TGC in post-cardiac surgery patients without any major side effects. In the second study, we have shown that perioperative initiation of TGC reduces postoperative complications and improves outcomes predominantly in non-diabetic patients undergoing cardiac surgery. In the third trial we have demonstrated that continuous intravenous administration of the GLP-1 receptor agonist exenatide on the top of standard intensive insulin therapy in subjects undergoing elective cardiac surgery significantly improved glucose control without increasing the risk of hypoglycemia or other significant side effects. To conclude, the above described results may affect future strategies for the monitoring and management of alterations of glycaemia in critically ill patients.

**Key words:** *intensive insulin therapy, glycemic control, hyperglycemia, hypoglycemia, intensive care, critically ill, cardiac surgical procedure*

## OBSAH

Úvod.....	11
1. Fyziologická regulace glykémie .....	12
2. Hyperglykémie a hypoglykémie u kriticky nemocných .....	13
2. 1 Hyperglykémie.....	13
2.2 Toxicita hyperglykémie v kritických stavech .....	15
2.3 Hypoglykémie.....	16
3. Kontrola glykémie .....	17
3.1 Kontrola glykémie – studie observační .....	17
3.2 Kontrola glykémie – studie randomizované .....	18
4. Variabilita glykemií .....	21
5. Time in target range (TITR) – čas v cílovém rozmezí .....	22
6. Individualizace stanovení cílového rozmezí glykémie .....	23
7. Bezpečná či těsná kontrola glykémie? .....	24
8. Automatická kontrola glykémie.....	25
9. Bezpečnější alternativa k inzulinu či možnost kombinace se snížením rizika hypoglykémie.....	26
10. Hypotézy a cíle práce.....	28
11. Metodika studií .....	29
11.1 Metodika studie porovnávající efektivitu a bezpečnost tří různých algoritmů pro těsnou kontrolu glykémie u kardiochirurgických pacientů.....	29
11.2 Metodika studie porovnávající zahájení těsné kontroly glykémie intraoperačně nebo pooperačně .....	32
11.3 Metodika studie efektivitu a bezpečnosti použití GLP-1 agonistů v rámci těsné kontroly glykémie v kardiochirurgii .....	36
12. Výsledky studií .....	39
12.1 Výsledky studie porovnávající efektivitu a bezpečnost tří různých algoritmů pro těsnou kontrolu glykémie u kardiochirurgických pacientů.....	39
12.2 Výsledky studie porovnávající zahájení těsné kontroly glykémie intraoperačně nebo pooperačně .....	43
12.3 Výsledky studie efektivitu a bezpečnosti GLP-1 agonistů v rámci těsné kontroly glykémie v kardiochirurgii.....	49
13. Diskuze .....	56
13. 1 Diskuze-studie porovnávající efektivitu a bezpečnost tří různých algoritmů pro těsnou kontrolu glykémie u kardiochirurgických pacientů.....	56

13.2 Diskuze-studie porovnávající zahájení těsné kontroly glykémie intraoperačně nebo pooperačně .....	58
13.3 Diskuze-studie efektivity a bezpečnosti použití GLP-1 agonistů v rámci těsné kontroly glykémie v kardiochirurgii.....	63
14. Závěr .....	68
15. Literatura.....	70
16. Příloha - publikace, které jsou podkladem disertační práce.....	78



## Seznam tabulek

Tabulka 1	Základní charakteristika pacientů při příjmu na pooperační JIP	41
Tabulka 2	Kontrola glykémie	42
Tabulka 3	Základní charakteristika zařazených pacientů	46
Tabulka 4	Kontrola glykémie na JIP (od začátku operace do propuštění z JIP)	47
Tabulka 5	Perioperační mortalita a morbidita – celá kohorta (skupiny PERI vs POST)	48
Tabulka 6	Základní charakteristika skupin	52
Tabulka 7	Parametry perioperační kontroly glykémie	53
Tabulka 8	Inotropní a antiarytmická léčba	54

## Seznam obrázků

Obrázek 1	Příčiny hyperglykémie v perioperačním období	14
Obrázek 2	Nábor pacientů, randomizace a další sledování	45
Obrázek 3	Měřené echokardiografické parametry	55

## Seznam zkratek

AR	- absolutní rozdíl
ARDS/ALI	- acute respiratory distress syndrome/acute lung injury (akutní respirační selhání)
AVR	- aortic valve replacement (náhrada aortální chlopně)
BMI	- body mass index
BNP	- brain natriuretic peptid (mozkový natriuretický peptid)
CA	- California
CABG	- Coronary Artery Bypass Graft (aortokoronární bypass)
CI	- konfidenční interval
DM	- diabetes mellitus
EKG	- elektrokardiografie
GC	- kontrola glykémie
GLP-1	- glukagon like peptid
GIP	- glucose-dependent insulintropic peptide
HbA <sub>1c</sub>	- glykovaný hemoglobin
CHOPN	- chronická obstrukční plicní nemoc
CHRI	- chronická renální insuficience
JIP	- jednotka intenzivní péče
LK	- levá komora
LVEF	- left ventricular ejection fraction (ejekční frakce levé komory)
MO	- mimotělní oběh
MVR	- mitral valve replacement (náhrada mitrální chlopně)
PERI	- perioperační zahájení kontroly glykémie
POST	- pooperační zahájení kontroly glykémie
RR	- relativní riziko
TAPSE	- tricuspid annular plane systolic excursion
TGC	- tight glycaemic control (těsná kontrola glykémie)
TNF	- tumor nekrotizující faktor
TTTR	- time in target range (čas v cílovém rozmezí)
USA	- United States of America
V	- vizita
VFN	- Všeobecná fakultní nemocnice

## Úvod

Po publikaci prospektivní, randomizované studie autorky van den Berghe v roce 2001[1] se zásadním způsobem změnil přístup ke kontrole glykémie na jednotkách intenzivní péče v celém světě. Statisticky významné snížení mortality, publikované u chirurgických pacientů s těsnou kontrolou glykémie z centra v belgickém Leuvenu, způsobilo rozmach zájmu o monitoraci a těsnou korekci glykémie na všech jednotkách intenzivní péče bez ohledu na oborovou specializaci. Těsná kontrola glykémie se stala nedílnou součástí tzv. “evidence based” postupů a standardů u kriticky nemocných pacientů. Nicméně, skvělé výsledky z belgického centra nebyly následně potvrzeny v dalších multicentrických studiích. Naopak, zatím největší multicentrická studie NICE-SUGAR z roku 2009[2] odhalila rizika strategie těsné kontroly glykémie a publikované závěry překvapily zvýšenou mortalitou u skupiny nemocných s těsnou kontrolou glykémie. Avšak ani po vystřízlivění ze závěrů studie NICE-SUGAR neupadl zájem o studium mechanismu vlivu hladiny glukózy v krvi na pooperační mortalitu a morbiditu u kriticky nemocných. K faktorům, které přitahují největší pozornost, protože mají na výsledky nejvýznamnější vliv, patří vedle hyperglykémie i epizody hypoglykémie a variabilita glykémie v průběhu pobytu na jednotce intenzivní péče.

## **1. Fyziologická regulace glykémie**

Glykémie je řízena dvěma hlavními mechanismy: 1) hormonálně, pomocí rovnováhy mezi inzulinem snižujícím hladinu glykémie a kontraregulačními hormony (glukagon, kortizol, adrenalin) a 2) nervově, prostřednictvím odpovědí vegetativního systému na signály z glykemických senzorů v orgánech a periferních tkáních.[3] Tyto hormonální a nervové signály ovlivňují metabolismus sacharidů kontrolou endogenní produkce glukózy a jejím přesunem do buněk pomocí regulace glukózových transportérů (GLUT). GLUT 1 je dominantním transportérem tohoto energetického substrátu do buněk bez spoluúčasti vlivu inzulinu (mozek, ledviny, erytrocyty, buňky imunitního systému). Transportéry GLUT 2 regulují přesun glukózy do jaterních buněk. GLUT 4 pod vlivem inzulinu zprostředkovávají přesun molekul glukózy do buněk tukové a svalové tkáně, včetně myokardu a kosterních svalů.[4] Snížená aktivace molekul GLUT 4 způsobuje inzulinovou rezistenci, což je jeden z hlavních faktorů perioperační hyperglykémie.

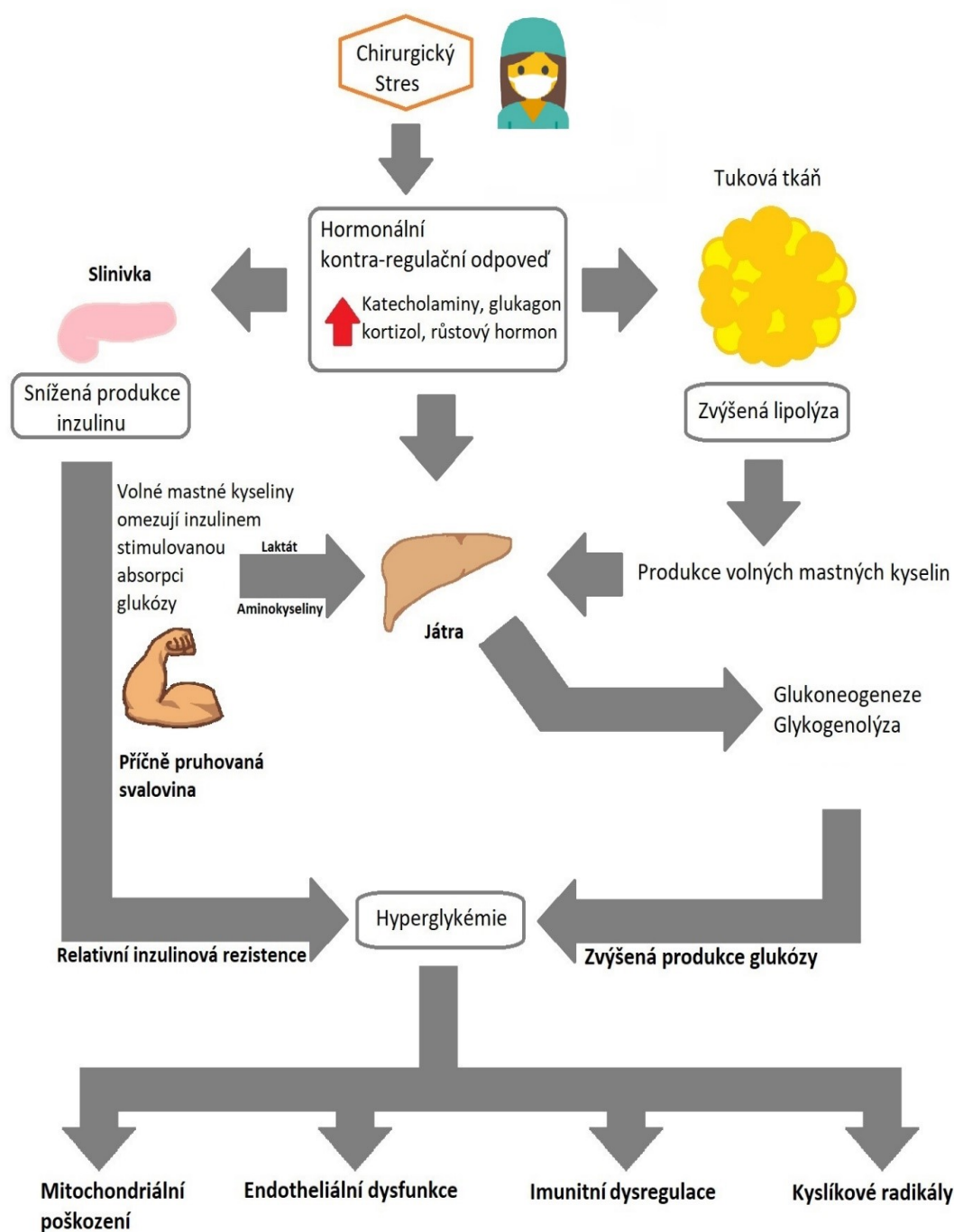
## **2. Hyperglykemie a hypoglykemie u kriticky nemocných**

### **2. 1 Hyperglykémie**

Přes určité podobnosti hyperglykémie u diabetiků a u pacientů v kritickém stavu se příčiny zvýšené hladiny cukru v krvi v těchto stavech liší. V případě pacientů s diagnózou diabetu 2. typu je příčinou hyperglykémie kombinace inzulínové rezistence a alterace sekrece inzulínu buňkami pankreatu. Na druhé straně, v kritických stavech indukují hormony (kortizol, růstový hormon, adrenalin) a cytokiny zvýšenou glukoneogenezi v játrech, a současně způsobují v periferních tkáních (především kosterním svalstvu a tukové tkáni) inzulínovou rezistenci a tím nižší spotřebu glukózy buňkami těchto tkání. Poněkud méně se pak na zvýšené produkci glukózy v játrech podílí aktivace glykogenolýzy.[5, 6] Navíc, u pacientů v kritickém stavu často dochází k exogennímu přívodu katecholaminů, kortikosteroidů a parenterálně podávaných roztoků cukrů či tuků.

Glukoneogeneze je spouštěna především vyšší sekrecí glukagonu, méně pak působením adrenalinu a kortizolu, které jsou odpovědné spíše za aktivaci glykogenolýzy. Tumor nekrotizující faktor (TNF) aktivuje glukoneogenezi zřejmě stimulací sekrece glukagonu. Vzestup periferní inzulínové rezistence je dán neschopností tukových a svalových buněk dostatečně vychytávat glukózu v důsledku systémové inzulínové rezistence vyvolané kontraregulačními hormony a prozánětlivými cytokiny. Příčinou je spolu s oslabením působení inzulínu na receptory právě snížená aktivita GLUT 4 transportérů. Pokles efektu inzulínu na snížení produkce glukózy v játrech je pak označován jako centrální inzulínová rezistence. Menší mírou se může na hyperglykémii podílet vyšší zpětná absorpce glukózy v ledvinách a její nižší exkrece močí. [7] Zřejmě nejzásadnějším spouštěčem zvýšené hladiny glykémie je v perioperačním období chirurgický stres (Obrázek 1). Míra indukce inzulínové rezistence prostřednictvím kontraregulačních hormonů a cytokinů je závislá na intenzitě a trvání tohoto inzultu.[6]

**Obrázek 1** Příčiny hyperglykémie v perioperačním období



Perioperační inzulínová rezistence vede k vyššímu riziku pooperačních komplikací v kardiochirurgii i obecné chirurgii, a to bez ohledu na přítomnosti předoperační diagnózy diabetu.[8, 9] Bylo zjištěno, že podání sacharidů před výkonem je spojeno s nižší hladinou glukózy v krvi a nižší mírou inzulínové rezistence u nediabetiků.[10] Naopak, pacienti, kteří dostávají pooperačně parenterálně roztoky cukrů, mají vyšší glykémie než ti, jímž jsou

podávány krystaloidy.[11] Předpokládá se, že u diabetiků je dána míra pooperační inzulinové rezistence spíše kvalitou kontroly glykémie ve fázi předcházející výkonu.[8] Klinicky významným faktem je, že snížení inzulinové rezistence v pooperačním období zřejmě vede ke snížení pooperačních komplikací u velkých operačních výkonů. Dle výsledků studií se nabízí podpořit předoperační příjem sacharidů a naopak omezit podávání parenterálních roztoků sacharidů v první pooperační dny.[11]

U diabetiků je obrazem předoperační kontroly glykémie hladina glykovaného hemoglobinu (HbA<sub>1c</sub>).[12] Právě pro vyšší riziko perioperační inzulinové rezistence se pacientům s vyšší hladinou HbA<sub>1c</sub> na některých pracovištích doporučuje kompenzace diabetu i za cenu odložení chirurgického výkonu v řádu týdnů až měsíců. Mezi další faktory prevence pooperační inzulinové rezistence patří: eliminace předoperačního hladovění, minimalizace krevních ztrát, časná pooperační mobilizace, kvalitní léčba bolesti a prevence hypotermie. Specifickým rizikem, které přináší anestezie, je potenciální negativní vliv isofluranu na sekreci inzulinu.[13]

## **2.2 Toxicita hyperglykémie v kritických stavech**

Hyperglykémie kritických stavů je definována jako glykémie nalačno nad 7 mmol/l či náhodný záchyt hodnoty nad 11,1 mmol/l u pacientů bez známé diagnózy diabetu, kteří po zvládnutí závažného stavu hyperglykémii nemají.[14] Její skutečná incidence není známa, ale z provedených studií můžeme usuzovat, že minimálně polovina pacientů nediabetiků během pobytu na jednotce intenzivní péče (JIP) tato kritéria splňuje. V největší prospektivní studii NICE-SUGAR mělo např. hodnoty glykémie nad 10 mmol/l 60 % nemocných právě z této skupiny. [2] Masivní nálož glukózy ve tkáních s non-inzulin dependentním přesunem glukózy (GLUT 1), vede k její vysoké intracelulární koncentraci. Negativním projevem hyperglykémie na buněčné úrovni je poškození struktury

mitochondrií, dysfunkce endotelu či neutrofilů. Na molekulární úrovni se zvyšuje tvorba reaktivních kyslíkových radikálů, glykace proteinů či inhibice komplementu. Výsledná glykace proteinů má nepříznivý vliv s klinickými důsledky například na antikoagulační funkce endotelu, anabolickou činnost hepatocytů či transportní funkci buněk renálních tubulů.[5, 15-18] Na druhé straně je tzv. „stresová hyperglykémie“ některými autory považována za fyziologickou odpověď historicky výhodnou pro pacienta v kritickém stavu, zajišťující přísun glukózy jako preferovaného energetického substrátu do buněk. Navíc, experimentální práce poukazují na pozitivní vliv hyperglykémie na rychle se dělící buňky imunitního systému a z toho vyplývající prozánětlivý efekt.[19]

### 2.3 Hypoglykémie

Shoda panuje na tom, že hypoglykémie ať již spontánní či iatrogenní je častým jevem u pacientů v kritickém stavu a je spojena se zvýšenou mortalitou pacientů.[20, 21] Jejími rizikovými faktory jsou sepsa, diabetes, léčba vazopresory, renální a jaterní selhání a absence výživy u pacientů, kterým je podáván inzulin. Právě inzulinová infúze je ze všech rizikových faktorů asi nejvýznamnější, což dokazuje metaanalýza proběhlých randomizovaných studií s výsledkem pětinasobně vyššího rizika závažné hypoglykémie (pod 2,2 mmol/l) u pacientů léčených inzulinem.[22]

A právě hypoglykémie byla nejčastější komplikací v dosud publikovaných randomizovaných studiích zabývajících se těsnou kontrolou glykémie. V dosud největší z nich-NICE-SUGAR byla ze 6 026 pacientů hypoglykémie (pod 3,9 mmol/l) alespoň jednou zaznamenána u 45 % pacientů, z toho ve skupině intenzivní inzulinové terapie u 82 %. Mortalita pacientů bez zachycené hypoglykémie byla 23,5 %, kdežto u nemocných se středně závažnou hypoglykémií (2,2-3,9 mmol/l) 28,5 % a u těch se závažnou hypoglykémií



(pod 2,2 mmol/l) pak 35,4 %. [23] Podobné výsledky byly zaznamenány v dalších jak randomizovaných, tak i observačních studiích.[24]

### **3. Kontrola glykémie**

#### **3.1 Kontrola glykémie – studie observační**

Observační práce staršího data, ale i ty z nedávné minulosti ukazují příjmovou hyperglykémii jako nezávislý prediktor pozdější mortality a morbidity.[25] Taková souvislost byla nejvíce vyjádřena u pacientů s infarktem myokardu, či s ischemickou nebo hemorhagickou cévní mozkovou příhodou. Jednou ze studií upozorňující na rizika hyperglykémie u pacientů v intenzivní péči byla stanfordská retrospektivní analýza 1826 pacientů přijatých na smíšenou jednotku intenzivní péče v americkém státě Connecticut z roku 2003, ve které autoři poukázali na korelaci vyšší průměrné hladiny glukózy v krvi a stoupající mortality.[26] Nemocniční úmrtnost u pacientů s průměrnou glykemií 4,4-5,5 mmol/l byla 9,6 %, ve skupině nemocných s průměrnou glykemií 10-11 mmol/l pak 29,4 % a z kohorty hyperglykemických subjektů s průměrnou glykemií nad 16,7 mmol/l pak zemřelo v nemocnici 42,5 %. Pozitivní efekt snížení průměrné glykémie pod hranici 8 mmol/l byl publikován v rámci retrospektivní analýzy široké skupiny kriticky nemocných.[27, 28] U kardiochirurgických pacientů je glykémie převyšující 10 mmol/l spojena s vyšším výskytem infekce v ráně a celkově vyšší mortalitou.[29, 30] Pozitivní efekt kontroly glykémie na morbiditu i mortalitu již během kardiochirurgického výkonu a v následujících 48-72 hodinách podporují výsledky studie případů a kontrol či další nerandomizované práce.[30, 31] Observační studie a srovnání s historickými kontrolami v intenzivní péči mimo oblast chirurgických oborů však přinášejí rozdílné výsledky. Ve studii u pacientů se subarachnoidálním krvácením nevedla těsná kontrola glykémie (cílová glykémie pod 6,6 mmol/l) ke zlepšení přežití.[32] Naopak, vyšší incidence

hypoglykemií, jakožto nezávislého prediktoru mortality, byla zaznamenána právě ve skupině s těsnou kontrolou glykémie. Tento fakt poukazuje na různou rovnováhu mezi rizikem hypoglykémie a prospěšnosti euglykémie mezi rozdílnými skupinami pacientů.

### **3.2 Kontrola glykémie – studie randomizované**

Klíčovou studií, která odstartovala zájem o těsnou kontrolu glykémie v intenzivní péči, byla v roce 2001 skupinou z Leuvenu zveřejněná randomizovaná studie u pacientů po „velkém“ chirurgickém výkonu.[1] Zahrnovala 1548 operovaných (více než 60 % z kardiochirurgie) a srovnávala skupinu, ve které byla hladina glykémie udržována pomocí intenzivní inzulinové terapie v rozmezí normálních hodnot (cíl 4,4-6,1 mmol/l) se skupinou s konvenční kontrolou glykémie (cíl 10,0-11,1 mmol/l). Skutečně dosažené ranní glykémie byly v intervenční skupině průměrně  $5.7 \pm 1.1$  mmol/l oproti  $8.5 \pm 1.8$  mmol/l ve skupině s konvenční kontrolou glykémie. Výsledkem bylo významné snížení úmrtnosti v intervenční skupině (mortalita na JIP 4,6 % vs. 8,0 % resp. mortalita nemocniční 7,2 % vs. 10,9 %). V té byla také nižší incidence komplikací (infekce v ráně, selhání ledvin) a lépe dopadly i některé sekundárně sledované cíle (doba umělé plicní ventilace, doba pobytu na JIP, potřeba transfúzí). Pozitivní efekt těsné kontroly glykémie se projevil především u nemocných s delší dobou pobytu na JIP (déle než 5 dní). I přes kritiku poměrně vysoké mortality v kontrolní skupině (8 % resp. 11 %), častý výskyt závažné hypoglykémie pod 2,2 mmol/l (až u 5 % pacientů v intervenční skupině) a nezaslepený design, se stala těsná kontrola glykémie jedním z postupů medicíny založené na důkazech v intenzivní péči.

Stejná skupina z Leuvenu pak v tématu pokračovala publikací randomizované studie na 1200 nechirurgicky nemocných s předpokládanou dobou pobytu na JIP delší než 3 dny. V podobně postavené studii se stejnými cílovými glykemiemi však tato práce neprokázala významný rozdíl v přežití. Nicméně, i přes alarmující incidenci hypoglykémie (18,7 %) u

déle hospitalizovaných nemocných, potvrdila tendenci k jejich nižší morbiditě (renální dysfunkce, doba umělé plicní ventilace, doba pobytu na JIP). Sekundární analýzy odhalily prospěšný efekt intenzivní inzulinové terapie u pacientů s delší dobou pobytu na JIP. Naproti tomu, pacientům s kratší dobou pobytu přinášela těsná kontrola glykémie spíše rizika (hypoglykémie) a celkově jejich výsledky zhoršovala. Přenositelnost výsledků této studie komplikuje právě obtížná predikce délky pobytu na JIP u jednotlivých pacientů.[33] Následně i další práce – především na kardiochirurgických pacientech – potvrdily pozitivní klinický efekt těsné kontroly glykémie u kriticky nemocných.[34, 35] Snahy reprodukovat předchozí výsledky, zhodnotit univerzalitu prospěšnosti těsné kontroly glykémie, její bezpečnost, stanovit optimální rozmezí glykémie a zasadit tuto strategii do reálného prostředí JIP vedly k organizaci dalších větších randomizovaných mono [36-38] či multicentrických studií. [2, 39] Přes nespornou podobnost konstrukce studií s leuvenskou studií se tyto práce lišily v rozmezí cílové glykémie u kontrolní skupiny (multicentrické NICE-SUGAR a Glucontrol 7,8-10 mmol/l, studie z jednoho centra pak 10-11,1 mmol/l) či dobou ovlivněné restrikce parenterálně podávané glukózy na JIP.

Do největší randomizované studii zahrnující 42 center – NICE-SUGAR – byli zařazeni 6104 pacienti. Ve srovnání s intenzivní inzulinovou terapií s cílem těsné kontroly glykémie (4,4-6,1 mmol/l), vedl konzervativnější způsob s vyšší cílovou glykémií (7,8 - 10 mmol/l) k významnému snížení úmrtnosti o 2,6 % ( $P=0,02$ ) a k redukci incidence závažných hypoglykemií (6,8 % vs. 0,5 %). Nutno ovšem dodat, že reálně dosažený cíl ve skupině s těsnou kontrolou glykémie byl v celkovém průměru poněkud vyšší ( $6,6 \pm 1,4$  mmol/l) a naopak glykémie u kontrolní skupiny byla relativně nižší (8 mmol/l) ve srovnání s leuvenskou studií. Jinak řečeno, ve studii NICE-SUGAR byla těsná kontrola glykémie o něco méně přísná, naopak konzervativní přístup u kontrolní skupiny pak méně benevolentní. Další faktor bránící paušálnímu srovnání obou největších prací je rozdíl

v očekávané a skutečné mortalitě pacientů. Zatímco v leuvenké studii byla úmrtnost vyšší než očekávaná, v NICE-SUGAR naopak skutečná (24,9%) nedosahovala té predikované dle skórovacích schémat (APACHE II 39%). Podstatný rozdíl mezi studiemi leuvenké skupiny a těmi následnými pak může být i odlišný přístup k výživě pacientů na JIP, kdy modernější postupy favorizují méně agresivní přístup s převážně enterální formou výživy, vedoucí k nižší fluktuaci glykémie a výsledně k nižší potřebě korekce hyperglykémie exogenně podávaným inzulinem. Další randomizovaná studie, tentokrát kombinující intenzivní inzulinový režim s podáním kortikoidů u pacientů v septickém šoku, neprokázala rozdíl v přežití a zaznamenala významně vyšší incidenci hypoglykémie ve skupině s těsnou kontrolou glykémie oproti kontrolní skupině (16,4 % vs. 7,8 %).[40]

Meta-analýza 26 randomizovaných studií (od těsnější až po konzervativnější cílovou hranici glykémie) zahrnující více než 13 500 pacientů nepotvrdila významný rozdíl v mortalitě různých skupin kriticky nemocných. I přes pozitivní trend v přežití u chirurgických pacientů, bylo alarmující, že autoři jednotlivých prací zaznamenali až 6x vyšší výskyt hypoglykémie v intervenčních ramenech.[41] Meta-analýza zahrnující sedm největších randomizovaných studií (více jak 11000 pacientů) potvrdila neutrální vliv na přežití s negativním efektem těsné kontroly glykémie na morbiditu.[42] Podobné výsledky jsou publikovány i u dětských kriticky nemocných pacientů. [43] Zvýšené riziko hypoglykemických epizod potvrzují data od více než 10 000 pacientů z registrů velkých nemocničních zařízení. Po implementaci těsné kontroly glykémie u nich byly epizody hypoglykémie zaznamenány čtyřikrát častěji ve srovnání s historickou kontrolou. Navíc, bez patrného pozitivního vlivu na celkové přežití.[44]

Současná evidence nepotvrzuje pozitivní vliv těsné kontroly glykémie na přežití pacientů. Zlepšení orgánových funkcí publikované v prvních studiích[1, 33] následné práce nepotvrdily, ale přinesly naopak varovné informace ohledně významného zvýšení výskytu

hypoglykemií. Důvody pro zásadní rozdíly ve výsledcích nejsou zcela zřejmé. Mohou být dány různou metodikou, zařazením odlišných skupin kriticky nemocných, rozdílnými zkušenostmi personálu s inzulinovou léčbou či dalšími odlišnými postupy na JIP. Zastánci těsné kontroly glykémie vytýkají „negativním“ studiím s pragmatickým designem nedostatečnou standardizaci metod měření glykémie, systematické nedodržování inzulinových protokolů či jejich nedostatečně dlouhou dobu zavedení a zapracování v klinické praxi. To vše může vést k častým chybám, jejichž důsledkem je vyšší incidence hypoglykemií. Naopak, zastánci konzervativnějšího postupu argumentují, že právě rozdílný přístup a nezkušenost personálu patří k reálným faktorům ovlivňující výsledky intenzivní péče, jež je třeba brát v úvahu. Neopomenutelný je i fakt, že stejně jako hyperglykémie, tak i hypoglykémie jsou spojené s vyšší morbiditou a mortalitou.[24, 45] Právě racionální rovnováha mezi prospěšností a rizikem těsné kontroly glykémie, která bere v úvahu specifika subpopulace kriticky nemocných, úroveň intenzivní péče, materiální vybavenost a zkušenost personálu s postupy těsné kontroly glykémie, by měla rozhodovat o cílovém rozmezí hodnot sérových hladin cukru u daného pacienta.[46, 47]

#### **4. Variabilita glykemií**

Výkyvy hodnoty glykémie v krvi, označované též termínem variabilita glykémie jsou charakterizovány buď standartní odchylkou průměrné glykémie či průměrnou amplitudou glykemických exkurzí.[48] Braithwaite definuje glykemickou variabilitu jako míru fluktuace glykémie v relativně krátkém časovém úseku, přičemž amplitudy opakovaných výkyvů přesahují očekávanou fyziologickou oscilaci.[49] A právě zvýšená variabilita glykémie, sledovaná ve studiích zabývajících se kontrolou glykémie u kriticky nemocných, je dalším z rizik intenzivní inzulinové terapie.[50] Hrozí především v případě použití příliš rigidního inzulinového protokolu, při jeho systematickém obcházení, či při

chybách daných malou zkušeností zdravotníků s těsnou kontrolou glykémie. Navíc, pro praxi je obtížné stanovit bezpečnou hodnotu standardní odchylky průměrné glykémie bez podpory evidence v literatuře.

Retrospektivní analýza více než 3000 pacientů ukazuje korelaci glykemické variability s mortalitou a paradoxně odhaluje, že nejsilněji je tento vztah vyjádřen u pacientů s průměrnou glykemií v normálním rozmezí (4,4-6 mmol/l).[48] Také další observační studie tuto skutečnost potvrzují.[51, 52] V tuto chvíli není jasné, zda variabilita glykémie ukazuje na míru inzultu jako příčiny kritického stavu u pacienta, či zda odráží neúspěšnou snahu zdravotníků o kontrolu glykémie. Negativní vliv na mortalitu by mohl být dán nárůstem oxidačního stresu při okamžitých výkyvech glykémie s následným poškozením endotelu kapilár, zvýšením adhezivitu monocytů na endotel vedoucí v konečném důsledku k akceleraci buněčné apoptózy.[53, 54]

## **5. Time in target range (TITR) – čas v cílovém rozmezí**

Dalším faktorem ukazujícím na vztah mezi glykemií a přežitím pacientů v kritickém stavu je celkový čas její hodnoty v cílovém rozmezí. Tento termín vyjadřuje procentuálně kumulativní časový údaj, kdy se hodnoty glykémie u pacienta pohybovaly v námi žádaném rozmezí. Tento parametr se může výrazně lišit u pacientů s jinak shodnou průměrnou glykemií a může tak částečně vysvětlovat heterogenní výsledky randomizovaných studií s těsnou kontrolou glykémie z posledních 15 let.[55] Ačkoliv dříve nebyl tento parametr sledován, retrospektivní analýzy ukázaly na jeho vztah s mortalitou. Ve studii Signala a spol. pacienti s celkovým časem v euglykemickém intervalu 4,4-6,6 mmol/l nad 70 % celkové doby kontroly přežívali signifikantně více než ostatní kriticky nemocní.[56] V této souvislosti je zajímavá následná analýza studie Glucontrol, [39] která sice neprokázala prospěšnost těsné kontroly glykémie, ale při zevrubném zkoumání odhalila limity velké části

prospektivních randomizovaných studií. V nich pacienti, randomizovaní do skupin s danou cílovou glykemií, měli TITR pouze 50 % či méně. Analýzy následných subpopulací nemocných ukazují, že ti s vyšším TITR měli vyšší přežití, a to v obou zkoumaných skupinách.[56] Další studie publikovaná v roce 2015 popisuje nižší sdruženou morbiditu (incidenci fibrilace síní, infekce v operační ráně, doba umělé plicní ventilace a pobytu na JIP) u pacientů s TITR nad 80 %.[57] Zajímavý je i rozdíl ve vlivu TITR na mortalitu mezi pacienty s diabetem a bez něj. Zatímco u nediabetiků je v retrospektivních analýzách významně nižší přežití u pacientů s TITR pod 80%, u diabetiků tato korelace pozorována není.[58]

## **6. Individualizace stanovení cílového rozmezí glykémie**

Důležitým faktorem, který je třeba brát do úvahy při zahajování kontroly glykémie v intenzivní péči je předchorobí pacienta. Kriticky nemocní diabetici totiž reagují zcela odlišně na intenzivní inzulinovou terapii než nediabetici. U pacientů s chronickou hyperglykemií jsou v kritickém stavu vyšší glykémie lépe tolerovány a těsná kontrola glykémie je zřejmě až kontraproduktivní a přispívá k větší variabilitě glykémie a k vyššímu riziku hypoglykémie.[59, 60] Důvodem je porucha metabolické hemostázy buněk u diabetiků a to více u těch léčených inzulinem.[61] Dlouhodobá expozice vyšší koncentraci glukózy může u nich vést ke snížení aktivity glukozových transportních kanálů a k limitaci transportu glukózy do buněk. [62] Dekompenzovaní diabetici (inzulin-dependentní) pravděpodobně v kritickém stavu potřebují k zajištění dostatečné dodávky energie pro tkáňové hojení a regeneraci po fyziologickém inzultu vyšší cílovou glykemií, než nemocní bez diabetu. [63] Zřejmě proto je také v observačních studiích pozitivní korelace hyperglykémie s mortalitou vyjádřena právě u pacientů bez diagnózy diabetu více než u diabetiků.[64-66]

Při analýze podskupin pacientů v intervenčních studiích pak těsná kontrola glykémie u nediabetiků přináší lepší výsledky než u pacientů s cukrovkou.[67, 68] Proto je zřejmě nejbezpečnější stanovit cílovou hodnotu glykémie individuálně vzhledem k anamnéze diabetu a k pravděpodobné míře hyperglykémie před hospitalizací. Jako spolehlivý marker míry kompenzace diabetu či odhalení nediagnostikovaných diabetiků se ukazuje již zmíněný glykovaný hemoglobin (HbA1c), který odpovídá hladině glykémie za poslední 3 měsíce a navíc není v časných fázích kritického stavu alterován.[69] Výsledky oborových studií a subanalýzy větších prací ukazují spíše pozitivní odpověď na intenzivní inzulinovou léčbu s těsnější kontrolou glykémie u chirurgických pacientů než u nechirurgických kriticky nemocných.[69] Otázkou zůstává stanovení cílového glykemického rozmezí u kriticky nemocných s traumatickým poraněním mozku. I přes opodstatněné obavy z extrémní škodlivosti hypoglykémie a závěry experimentálních prací [70] jsou dlouhodobé neurologické výsledky pacientů s těsnou kontrolou glykémie spíše pozitivní. A to i přes častější výskyt hypoglykemií u této skupiny při stejné mortalitě.[71, 72]

## **7. Bezpečná či těsná kontrola glykémie?**

Nebezpečí hypoglykémie, jakožto hlavního rizika konceptu těsné kontroly glykémie, může na straně jedné odrážet míru tíže kritického stavu, na straně druhé je dané protokolem jako takovým, či jeho špatnou interpretací ze strany zdravotníků. Různé studie při použití rozmanitých protokolů vykazují velmi odlišné výsledky jak variability glykemií, tak i incidence hypoglykemií. Potvrzení škodlivosti hypoglykémie či variability glykémie jako takové by vyžadovalo prospektivní studii, již zorganizovat by dnes již bylo z etických důvodů nemožné.

Dalším komplikujícím faktorem je variabilita lidských zásahů a různá interpretace protokolů v rámci jednotlivých studií. Nízká adherence k protokolu kontroly glykémie



je spojena s vyšší glykemickou variabilitou a vyšším výskytem hypoglykemií. Podle následné analýzy dat největší prospektivní, randomizované studie (NICE-SUGAR) docházelo k opakovanému selhání v dodržování protokolu. Například, u desítek procent pacientů s následně zaznamenanou hypoglykemií, nebyl dodržen plánovaný a v protokolu kalkulovaný přívod energie a byly chybně načasovány kontrolní náběry.[73] Nakonec i studie používající stejný protokol se liší v reálné klinické aplikaci a tím snižují možnost jeho všeobecného využití. Z vlastních zkušeností víme, že minimální doba nutná na bezpečné zavedení nového protokolu kontroly glykémie i na pracovišti s bohatými zkušenostmi s těsnou kontrolou glykémie se pohybuje kolem 3 měsíců.[74]

## **8. Automatická kontrola glykémie**

Právě selhání lidského faktoru je motivací pro zavádění automatizace do rozhodovacích procesů při řízení kontroly glykémie. K dosažení žádoucího cíle, tj. eliminaci hyperglykémie a prevenci hypoglykémie se osvědčily počítačem řízené polouzavřené systémy časování kontroly glykémie a dávkování inzulinu. Počítačové algoritmy v menších studiích či v registrech snižují incidenci hyper i hypoglykemií, snižují glykemickou variabilitu a zvyšují čas v cílovém glykemickém rozmezí. [75-80] Nicméně, pro vyšší bezpečnost z hlediska prevence hypoglykemií vyžadují více kontrol hladiny glukózy v krvi (10 oproti 8) a tím mohou zvyšovat zátěž nelékařského personálu. Na druhou stranu snižují mentální zátěž při změně dávky inzulinu a načasování dalšího kontrolního náběru. Otázkou zůstává, zda vyšší důraz na kontrolu glykémie vede ošetřující personál k opomíjení dalších povinností vůči pacientovi (přidané riziko), nebo naopak prodlužuje smysluplně s ním trávený čas a zkvalitňuje tak péči (vedlejší užitek).[81] Jednou z cest, jak naopak ulehčit personálu celý proces kontrol hladin cukru a následných změn dávek inzulinu je kontinuální monitorace glykémie. Testovány byly proto například podkožní senzory běžně používané u

ambulantně léčených, hemodynamicky stabilních diabetiků, které však narážejí u kriticky nemocných na problém kolísavé perfuze tkání. Přestože některé práce prokazují slušnou korelaci glykemií z intersticiální tekutiny a krve u kriticky nemocných [82], jsou i jiné, poukazující na prodlevu záchytu hypoglykémie a hyperglykémie měřené podkožně.[83, 84] Proto se zatím v klinické praxi spoléháme výhradně na glykémie měřené z krve pacienta a to ideálně ze vzorků odebraných z arteriálního či centrálního žilního katetru, neboť analýza kapilární krve glukometrem není u kriticky nemocných tak přesná.[85] Řešením by mohly být intravaskulární katetry (arteriální či žilní) s možností kontinuálního měření glykémie.[86, 87]

Ideálem se jeví spojení systémů kontinuální monitorace glykémie a umělé inteligence, která na zpětnovazebním základě sama rozhodne o dávkování inzulinu či jiných antidiabetik. Tyto automatické systémy s monitorací glykémie pomocí subkutánních sensorů se softwarově řízeným dávkováním intravenózního inzulinu již byly zavedeny do praxe a ukázaly se, ve srovnání s tradičními protokoly těsné kontroly glykémie, více efektivní při nižší incidenci hypoglykemií i ve skupině kriticky nemocných pacientů po obecně chirurgickém výkonu.[88] Právě subpopulace kriticky nemocných po chirurgickém zákroku je vzhledem k předpokládané menší alteraci mikrocirkulace vhodnější na takovouto monitoraci glykémie než pacienti se závažnou formou sepsy.

## **9. Bezpečnější alternativa k inzulinu či možnost kombinace se snížením rizika hypoglykémie**

Od počátku 20. století můžeme v literatuře objevit zmínky o možných hormonálních působcích, prostřednictvím kterých komunikuje gastrointestinální trakt se slinivkou v rámci regulace glykémie. [89] Od 60. let minulého století je známo, že sekrece inzulinu jako odpověď na intravenózní příjem glukózy je cca 40 % oproti enterálnímu příjmu glukózy,

což určitým způsobem kvantifikuje efekt inkretinových působků. [90] Hormony zodpovědnými za inkretinový efekt (rozdílnou sekreci inzulínu na glukózu podanou intravenózně či enterálně) se později ukázaly být K buňkami duodena produkovaný glucose-dependent insulintropic peptide (GIP) objevený v roce 1973 a glukagon like peptid (GLP-1) poprvé popsáný v roce 1985. [91] GLP-1 je hormon produkovaný L buňkami tenkého i tlustého střeva jako odpověď na intraluminální přítomnost cukrů, tuků, bílkovin a žlučových kyselin.[92, 93] K pozitivům použití GLP-1 agonistů, která byla zatím ověřena pouze studii na menších souborech pacientů, patří například minimální riziko hypoglykémie, redukce celkové dávky inzulínu, snížení variability glykémie, kontinuální infuze s konstantní dávkou, snížení frekvence měření glykemií a obecně zjednodušení protokolu kontroly glykémie.[90] U zdravých jedinců má GLP-1 kromě vlivu na zpomalení vyprazdňování žaludku také efekt na zvýšení sekrece inzulínu a snížení sekrece glukagonu, a to vždy v závislosti na aktuální hodnotě glykémie (ke zvýšení inzulínové sekrece nedochází při hypoglykémii). U nižších hladin je účinek tohoto hormonu na glykémii zanedbatelný. Tento mechanismus účinku je v porovnání s inzulínem atraktivní právě pro menší nebezpečí iatrogenní hypoglykémie, jakožto hlavního negativního efektu intenzivní inzulínové léčby. Zkušenosti s GLP-1 agonisty ve smyslu dobré tolerance a minimalizace incidence hypoglykemií jsou omezeny na studie s menšími soubory pacientů.[94]

Intravenózní podání GLP-1 agonistů snižovalo zvýšenou glykémii ve studiích u pacientů po závažných chirurgických výkonech[95], po chirurgické revaskularizaci myokardu[96] či u pacientů po infarktu myokardu s úspěšnou perkutánní revaskularizací.[97] Zajímavé výsledky byly publikovány u kohorty pacientů na umělé plicní ventilaci. Intravenózní podávání GLP-1 agonistů snižovalo hyperglykémii po aplikaci enterální výživy do žaludku či jejunu, a to více u nediabetiků. Výhodou je míra odpovědi daná hodnotou glykémie, kdy u normoglykemických jedinců je efekt na snížení glykémie

minimální a tím i riziko hypoglykémie významně nižší. Intravenózně podávané inkretinové přípravky byly v této studii dobře tolerovány bez dalších nežádoucích účinků.[98]

## **10. Hypotézy a cíle práce**

Dle výsledků prospektivních randomizovaných prací[1, 67] a dle analýz podskupin pacientů z velkých souborů v rámci tématu těsné kontroly glykémie, je zřejmé, že pacienti postupující kardiochirurgický výkon, patří mezi nemocné, kteří z těsné kontroly glykémie profitují nejvíce. Právě proto, jsme zvolili tuto kohortu pacientů k testování našich hypotéz.

Z literatury je zřejmé, že hlavní překážkou přijetí konceptu těsné kontroly glykémie u kriticky nemocných pacientů je obava z hypoglykémie, jako hlavního nežádoucího účinku intenzivní inzulinové terapie. Položili jsme si tedy otázku, zda použitý protokol kontroly glykémie má nejen očekávaný vliv na její efektivní a přesné řízení, ale i na bezpečnost z hlediska minimalizace rizika výskytu hypoglykémie?

Za předpokladu užitečnosti těsné kontroly glykémie u kardiochirurgických pacientů není zcela jasné, kdy má smysl zahájit samotné provádění konceptu těsné kontroly glykémie. Proto nás zajímalo, zda je, z hlediska klinického průběhu, výhodnější zahájit těsnou kontrolu glykémie již během kardiochirurgického výkonu nebo začít s glykemickou kontrolou až na pooperačním oddělení a relativně krátké období operace, byť hlavního stresového inzultu, vynechat?

Konečně jsme chtěli zjistit, zda vedle inzulinu nitrožilně podávaného podle vybraného protokolu existuje bezpečnější alternativa kontroly glykémie a zda je možné ji použít-vzhledem ke specifickému ovlivnění hemodynamiky-u kardiochirurgických pacientů?

## **11. Metodika studií**

### **11.1 Metodika studie porovnávající efektivitu a bezpečnost tří různých algoritmů pro těsnou kontrolu glykémie u kardiochirurgických pacientů**

U pacientů v kritickém stavu byla vyvinuta řada různých protokolů zajišťující těsnou kontrolu glykémie.[35, 99, 100] K efektivní a bezpečné kontrole glykémie pomocí těchto protokolů je nezbytná určitá zkušenost jak s daným protokolem, tak i se samotným konceptem těsné kontroly glykémie. Některé protokoly dokonce počítají s určitou flexibilitou obsluhujícího nelékařského personálu a jistou mírou intuice, zvláště v mezních situacích s krajními hodnotami glykémie. Není překvapením, že rozdílné aplikace stejných protokolů v praxi různými zdravotnickými týmy, nepřinášejí stejné klinické výsledky, často pak i chyby či nesprávné interpretace výsledků. Dalším důležitým faktorem u každého používaného protokolu je i frekvence opakování vyšetření krevní glykémie, což je faktor zásadně zatěžující zdravotnický personál na jednotce intenzivní péče.[101] Většina nově vytvořených protokolů na těsnou kontrolu glykémie je v praxi porovnávána s již zavedenými a standardními, ale na druhou stranu ne vždy zcela efektivními a bezpečnými protokoly.

Cílem naší studie bylo přímé porovnání tří protokolů pracujících na rozdílných principech, jejichž efektivita v těsné kontrole glykémie u kriticky nemocných byla ověřena v již publikovaných studiích.[102-105] Srovnávali jsme nejen efektivitu, ale i bezpečnost protokolů při aplikaci konceptu těsné kontroly glykémie u specifické populace kardiochirurgických pacientů. Na stejné kohortě pacientů, za stejných podmínek jsme porovnávali protokol pracující s absolutní hodnotou glykémie (Matias protokol)[102], protokol kalkulující s relativní změnou glykémie (Bath protokol) [105] a na základě počítačem řízeného prediktivního algoritmu pracující eMPC protokol.

Do studie byli zařazení pacienti ve věku 18-90 let podstupující kardiochirurgický výkon, s předpokládanou dobou pobytu na pooperační JIP minimálně 2 dny. Vylučovací kritéria byla: alergie na inzulin, snížená mentální kapacita pacienta, jazyková bariéra, či odmítnutí se studie zúčastnit. Všichni zařazení pacienti podepsali po pohovoru informovaný souhlas odpovídající standardům Etické komise VFN a Helsinské deklarací z roku 2006.

Zařadili jsme celkem 120 po sobě jdoucích kardiochirurgických pacientů, kteří byli rozděleni do jedné ze tří různých studijních větví bez ohledu na předoperační či první pooperační hodnotu glykémie. K randomizaci pacientů do jednotlivých skupin byl použit systém jednoduché randomizace na základě počítačem vygenerovaného seznamu náhodných čísel. Koncept těsné kontroly glykémie na základě daného protokolu byl u všech subjektů zahájen po operaci, okamžitě po příjezdu pacienta na jednotku intenzivní péče a byl prováděn do konce pobytu pacienta na JIP. Vzhledem k variabilitě celkové doby pobytu pacientů na JIP, jsme analyzovali pouze data za prvních 48 hodin. Tato doba pobytu byla splněna u 109 pacientů z celkového počtu 120. Výsledná průměrná doba monitorace u jednotlivých skupin pak byla  $46,7 \pm 0,5$  hod. u Matias protokolu,  $45,7 \pm 0,7$  hod. u Bath protokolu u eMPC protokolu  $47,2 \pm 0,3$  hod. Cílové rozmezí glykémie bylo pro všechny pacienty stanoveno na 4,4 – 6,1 mmol/l, dle publikovaných výsledků studie poukazujících na sníženou mortalitu a morbiditu[1]

Během operačního výkonu nebyl koncept těsné kontroly glykémie uplatňován a žádný z protokolů tedy použit nebyl. Načasování odběrů krevních vzorků na měření glykémie a dávkování inzulinu bylo prováděno dle doporučení daných příslušným použitým protokolem. Krevní vzorky pro měření glykémie byly odebírány cestou předoperačně zavedeného intraarteriálního katetru. V případě absence katetru po operaci pak ze samostatného vstupu centrálního žilního katetru. Krevní vzorky byly analyzovány přístrojem pro měření krevních plynů (ABL 700, Radiometer Medical, Copenhagen,

Dánsko). Každému pacientovi byl pooperačně (po příjezdu na pooperační JIP) podáván nitrožilně roztok 10 % glukózy v dávce 2,5g/kg ideální hmotnosti po dobu 18 hodin od konce operace, či do momentu začátku perorálního příjmu stravy. Pacientům na umělé plicní ventilaci byl roztok 10 % glukózy podáván po dobu 48 hodin od konce operačního výkonu a následně nahrazen plnou parenterální či enterální výživou. Inzulin byl podáván všem subjektům ve formě standardního ředění 50 jednotek v 50 ml fyziologického roztoku pomocí lineárního dávkovače ať již formou kontinuální infuze (Bath a eMPC protokoly), či kombinací bolusového a kontinuálního podání (Matias protokol).

### **Sledované cíle**

Cílovými sledovanými parametry efektivní a bezpečné kontroly glykémie byly: průměrná glykémie za celkovou dobu studie, doba potřebná k dosažení hodnoty v cílovém rozmezí (4,4–6,1 mmol/l), průměrná glykémie po dosažení hodnot v cílovém rozmezí, počet epizod hypoglykémie (glykémie pod 2,9 mmol/l), celkový čas v cílovém rozmezí, celkový čas v rozmezí 2,9–4,3 mmol bez klinické manifestace hypoglykémie (susp. riziko hypoglykémie), čas v rozmezí 6,2 and 8,3 mmol/l demonstrující riziko hyperglykémie, čas nad hladinou 8,3 mmol/l (perioda hyperglykémie) a průměrný interval mezi kontrolními náběry, odpovídající pracovní zátěži ošetřujícího personálu. Těsná kontrola glykémie byla s užitím všech tří protokolů prováděna středním zdravotnickým personálem se zkušeností z intenzivní péče pod dohledem lékařů-intenzivistů. Výcvik personálu probíhal formou přednášek, ale hlavně interaktivní výukou u lůžka pacienta za vedení lékařů a vedoucích sester. Zatímco s protokoly Matias a eMPC na našem pracovišti máme dlouhodobou zkušenost, zácviku personálu s protokolem Bath jsme věnovali 3 měsíce před začátkem studie.

### **Statistika**

Ke statistickému zpracování dat byl použit program STATISTICA software (StatSoft, USA). Jednotlivé měřené parametry byly vyjádřeny jako průměr  $\pm$  standardní chyba průměru ( $\pm$  SEM). Jako hladina statistické významnosti byla stanovena hodnota  $P = 0,05$ . Porovnání jednotlivých parametrů kontroly glykémie při srovnání různých protokolů bylo provedeno pomocí testu ANOVA, Holm-Sidakova testu nebo pomocí Student t-testu, případně pomocí Mann-Whitney Rank Sum testu (dle počtu skupin a linearitu rozložení dat).

### **11.2 Metodika studie porovnávající zahájení těsné kontroly glykémie intraoperačně nebo pooperačně**

V letech 2007 až 2012 jsme v našem centru uskutečnili randomizovanou studii, do které byli zařazeni pacienti ve věku 18-90 let podstupující kardiochirurgický výkon, s předpokládanou dobou pobytu na pooperační JIP minimálně 2 dny. Vylučovacími kritérii byla: alergie na inzulin, významná hemodynamická nestabilita před úvodem do celkové anestézie, snížená mentální kapacita, jazyková bariéra, či odmítnutí se studie zúčastnit. Studie byla přerušena v případě závažné hemodynamické nestability pacienta, při odmítnutí pacientem se dále studie účastnit, či ztrátou možnosti sledovat další klinický průběh pacienta. Všichni zařazení pacienti podepsali po pohovoru informovaný souhlas odpovídající standardům Etické komise VFN a Helsinské deklaraci z roku 2006. Účastníci studie byli zařazeni do jednotlivých skupin po tzv. jednoduché randomizaci na základě počítačem vygenerovaného seznamu náhodných čísel. Výsledek randomizace a zařazení pacienta byl znám pouze koordinátorovi studie a anesteziologickému týmu na operačním sále. Pacient, lékaři, zdravotníci poskytující pooperační péči ani osoby odpovědné za sběr a analýzu dat nebyli seznámeni se zařazením pacienta do konkrétní intervenční skupiny. Ve skupině PERI (perioperační kontrola glykémie) byla za pomoci intenzivní inzulinové terapie prováděná těsná kontrola glykémie (cíl 4,4-6,1 mmol/l) zahájena okamžitě po zahájení



kardiochirurgického výkonu, pokud glykémie překročila hranici 6,1 mmol/l. Ve skupině POST (pooperační kontrola glykémie) byla inzulinová léčba zahájena až po skončení operace, po příjezdu pacienta na pooperační JIP. Během operačního výkonu byl inzulin u pacientů ve skupině POST podáván pouze v případě překročení hodnoty glykémie nad 10 mmol/l opakovaným podáním 1-2 jednotkami rychle působícího inzulinu (dle rozhodnutí anesteziologa) s cílem udržet glykémii pod hranicí 10 mmol/l. Po operaci na jednotce pooperační intenzivní péče byla prováděna kontrola glykémie u obou skupin stejně s cílem udržet glykémii v rozsahu 4,4-6,1 mmol/l. Vzhledem k současným liberálním trendům v kontrole glykémie v intenzivní péči, byl pro následnou analýzu stanoven více liberální cílový interval pro glykémii 4,4-8,3 mmol/l.

### **Inzulinové protokoly**

Pro monitoraci a kontrolu glykémie byly postupně použity dva různé protokoly. Primárně byl aplikován protokol Matias (modifikovaný leuvenský protokol), [74] který byl v průběhu studie nahrazen počítačem řízeným protokolem eMPC (enhanced model predictive control) pro jeho vyšší efektivitu a bezpečnost potvrzenou naší skupinou publikovanými výsledky. [74, 102] Lidský, rychle působící inzulin (Actrapid HM; Novo Nordisk) byl všem pacientům podáván lineárním dávkovačem do samostatného lumenu centrálního žilního katetru s ředěním 50 jednotek inzulinu v 50 ml fyziologického roztoku.

### **Měření glykemií**

Krevní vzorky pro měření glykémie byly preferenčně odebírány cestou předoperačně zavedeného intraarteriálního katetru. Načasování krevních odběrů bylo řízeno použitým protokolem. V průběhu operace byla glykémie měřena každých 30-60 minut, dle rozhodnutí odpovědného anesteziologa. Každému pacientovi byl pooperačně (po příjezdu na pooperační JIP) podáván nitrožilně roztok 10 % glukózy v dávce 6,7 g/hodinu po dobu 18

hodin od konce operace či po dobu do zahájení orálního příjmu pevné stravy. Pacientům na umělé plicní ventilaci byl roztok 10 % glukózy podáván po dobu 48 hodin od konce operačního výkonu a následně nahrazen plnou parenterální či enterální výživou.

### **Sběr dat**

U všech pacientů byla prospektivně zaznamenána anamnestická a klinická data včetně věku, pohlaví, váhy, výšky, BMI (body mass index), EuroScore (the European System for Cardiac Operative Risk Evaluation), typu chirurgického výkonu a anamnézy diabetu předoperačně. Hodnoty naměřených glykemií byly zaznamenány od začátku operace do propuštění z nemocnice. Prospektivně byly zaznamenávány všechny komplikace a byla monitorována veškerá medikace a výživa podávaná pacientům.

### **Klinický pooperační průběh**

Primárním cílem byl záchyt počtu pooperačních komplikací ve smyslu nově vzniklé orgánové dysfunkce:

Kardiovaskulární: srdeční selhání s nutností podání inotropních léčiv, nutnost zavedení intraaortální balónkové kontrapulzace, závažné arytmie, ischemie myokardu či nutnost kardiopulmonální resuscitace.

- Respirační: pooperační pneumonie, významný pleurální výpotek (nad 300 ml), nutnost reintubace, ARDS/ALI (akutní respirační selhání).
- Neurologické: centrální mozková příhoda včetně transitorní ischemické ataky.
- Gastrointestinální: ileus, nově vzniklý žaludeční či duodenální vřed, krvácení do gastrointestinálního traktu, jaterní selhání, akutní pankreatitida, nutnost parenterální výživy
- Renální: akutní renální selhání dle kritérií RIFLE klasifikace
- Infekční: při splnění definovaných kritérií s nutností podání antibiotik

Všechna data ohledně výše uvedených komplikací byla hodnocena dle předem definovaných kritérií lékařem – intenzivistou, který nebyl seznámen s výsledkem randomizace. Jako sekundární cíle byly sledovány a zaznamenány tyto parametry: průměrná hodnota glykémie, celkový čas nad či pod cílovým glykemickým rozmezím, celkový čas glykémie nad hranicí 8,3 mmol/l, počet naměřených hypoglykemií pod hranicí 3,6 mmol/l, počet závažných hypoglykemií pod 2,2 mmol/l a celková doba hospitalizace.

## **Statistika**

K detekci 10 % rozdílu v celkové incidenci pooperačních komplikací mezi oběma skupinami s předpokladem výskytu alespoň jedné komplikace u 30 % pacientů s hladinou významnosti 0,1 % a silou 99 % bylo nutno zařadit celkem 2400 pacientů. Zahrnutí takového množství pacientů při předpokládaném počtu cca 800 pacientů za rok vyžadovalo dobu trvání studie minimálně 3 roky. Průběžná analýza provedená po zařazení 1400 pacientů potvrdila velikost původně předpokládaného celkového vzorku zařazených subjektů. Numerické proměnné byly porovnány mezi skupinami pomocí Studentova testu nebo Mann-Whitney rank sum testu. Kategorické proměnné byly analyzovány dvou výběrovým proporčním testem s užitím standardní aproximace. Rozdíl v primárních výsledcích studie byl prezentován jako snížení relativního rizika s 95 % konfidenčním intervalem. Jako hladina statistické významnosti byla stanovena hodnota  $P = 0,05$ . Ke korekci a adjustaci možných systematických chyb (bias) daných předoperačními charakteristikami pacientů byly použity metody logistické regrese nebo negativní binominální regrese, a ANOVA nebo alternativně test poměrů pravděpodobnosti.

### **11.3 Metodika studie efektivity a bezpečnosti použití GLP-1 agonistů v rámci těsné kontroly glykémie v kardiochirurgii**

Tato mezinárodně registrovaná (Clinicaltrials.gov - NCT01373216), prospektivní, randomizovaná studie byla na našem pracovišti provedena v letech 2011-2014 s písemným souhlasem všech účastníků. Do studie byli zahrnuti pacienti mezi 18 až 85 rokem věku se sníženou systolickou funkcí levé komory srdeční pod 40 % ( $LVEF \leq 40$  %) podstupující elektivní chirurgickou revaskularizaci myokardu. Vzhledem k nízkému počtu pacientů vhodných k zařazení do studie jsme během prvního roku studie změnil hranici systolické dysfunkce levé komory srdeční na 50 % ( $LVEF \leq 50$  %). Vylučovacími kritérii byly z hlediska typu chirurgického výkonu: plánovaný výkon na srdečních chlopních, aortě či MAZE procedura (chirurgický způsob léčby fibrilace síní), z hlediska anamnézy: diabetická ketoacidóza, akutní ledvinové či jaterní selhávání, anamnéza pankreatitidy či jiná závažná forma onemocnění gastrointestinálního traktu, diabetická neuropatie, užívání přípravků na bázi inkretinových léčiv v posledních třech měsících před zařazením do studie. Jako důvody vedoucí k případnému předčasnému ukončení studie byly stanoveny: závažné a na terapii rezistentní zvracení, závažná a na terapii nereagující hypoglykémie, či odmítnutí pokračovat ve studii pacientem samotným.

#### **Intervence**

Zařazení pacienti po náhodném výběru dostávali buď GLP-1 receptorového agonistu exenatid (Byetta, Bristol-Myers Squibb/AstraZeneca, Uxbridge, Velká Británie), nebo fyziologický roztok jako kontinuální infúzi ke standardně prováděné intenzivní inzulinové terapii. Při zařazení pacienta do studie kontaktoval anesteziolog studijního koordinátora, který byl zaslepený k náboru pacientů, aby provedl nezávislou randomizaci a přiřazení pacienta do studijního ramene. K randomizaci pacientů do jednotlivých skupin byl použit systém jednoduché randomizace na základě počítačem vygenerovaného seznamu náhodných

čís. Nitrožilní infúze zkoumaného přípravku byla zahájena 12 hodin před plánovaným chirurgickým výkonem a trvala po dobu 72 hodin. Počáteční dávka exenatidu byla 40 ng/min po dobu 30 minut s následným snížením rychlosti podání na 20 ng/min po dobu zbývajících 71,5 hodin, což odpovídá celkové dávce 87 µg exenatidu na jeden studijní případ.

### **Inzulínový protokol**

Všem pacientům byl po dobu studie (předoperačně, intraoperačně a pooperačně) podáván nitrožilně přípravek rychle působícího lidského inzulinu (Actrapid HM, Novo Nordisk, Baegsvard, Dánsko) pokud hladina glukózy v krvi přesáhla hodnotu 10 mmol/l (předoperačně či během operace) nebo 6,5 mmol/l pooperačně. Inzulin byl podáván ve formě standardního ředění 50 jednotek v 50 ml fyziologického roztoku pomocí lineárního dávkovače. Dávkování inzulinu a načasování kontrolního měření glykémie bylo na základě několik let na našem pracovišti používaného a literárně publikovaného protokolu těsné kontroly glykémie [74]. Rozmezí cílové glykémie bylo stanoveno na 4,5–6,5 mmol/l. Všem pacientům byl pooperačně podáván nitrožilně roztok 10 % glukózy v dávce 2,5 g/kg ideální tělesné hmotnosti po dobu 18 hodin či do znovuoobnovení perorálního příjmu výživy

### **Monitorace pacientů a sběr dat**

Vyšetření pacientů probíhalo v rámci 4 vizit – první vizita 1 den před operací (V1), druhá (V2) po dobu 72 hodin v rámci podávání studijní medikace, třetí (V3) 24 hodin po ukončení podávání studijní medikace a čtvrtá (V4) 90 dní po operaci. Funkci a morfologii myokardu jsme hodnotili transthorakálním echokardiografickým vyšetřením v rámci vizity č. (V1) – předoperačně, (V3) – 24 hodin po skončení infuze studijní medikace a (4) – 90 dní po operaci. Všechna echokardiografická vyšetření byla pro minimalizaci interindividuální variability výsledků prováděna stejným přístrojem, pouze jedním vyšetřujícím, specialistou v echokardiografii, zaslepeným ve smyslu randomizace pacienta. Parametry hemodynamiky

zahrnující tepový objem, srdeční výdej/index, či tlaky v plicním tepenném řečišti byly získány pomocí předoperačně (po úvodu do celkové anestézie) zavedeného plicnicového katetru. Měření byla prováděna každé 3 hodiny v den operace a každých 6 hodin v průběhu následujících dvou dnů. V průběhu studie byly monitorovány a zaznamenávány dávky inotropně (dobutamin) a vazoaktivně (noradrenalin, vazopresin) působících léků, dávky antiarytmik (amiodaron), nutnost dočasné kardiální stimulace, pooperační komplikace a incidence nežádoucích účinků spojených s podáním studijní.

## **Cíle studie**

Jako primární cíl studie jsme si stanovili zlepšení systolické funkce levé komory srdeční ve smyslu zvýšení ejekční frakce levé komory v závislosti na podání exenatidu. Sekundární cíle jsou spojeny se zlepšením těsné kontroly glykémie, z hlediska hemodynamiky jsou vedlejšími cíli globální hemodynamické parametry, další echokardiografické parametry, potřeba inotropních a vazoaktivních léčiv, nutnost použití dočasné kardiální stimulace či nutnost podání antiarytmik, počet pooperačních epizod suspektní ischemie myokardu (hodnocení EKG křivky a hladin troponinu I první pooperační den). Současně jsme též sledovali případné nežádoucí účinky v souvislosti s podáním studijní medikace.

## **Statistická analýza**

Kalkulace velikosti souboru pacientů byla založena na primárním cíli, tj. změně ejekční frakce levé komory. Jako klinicky významnou jsme považovali i na základě již proběhlých studií s exenatidem změnu EF minimálně o 5 %. Aby bylo možno detekovat tento rozdíl s absolutní standardní odchylkou 4 % (oboustranně 5 %) a statistickou silou 90 %, bylo potřeba zařadit 16 pacientů do každé studijní větve. S předpokládaným

výpadkem až 25 % patientských dat pak celkové číslo činilo 40 studijních pacientů. Všechna data byla analyzována ve smyslu „intention to treat“. Rozdíly mezi skupinami byly porovnány pomocí Student testu či Mann-Whitney rank sum testu. Mnohočetné testování bylo korigováno pomocí Holm-Bonferroni sekvenční korekce [106] Pro analýzu jednotlivých podskupin byla použita jednocestná RM ANOVA. Pro všechny statistické analýzy byl použit software SigmaPlot 13.0 software (Systat Software, San Jose, CA, USA). Rozdíly mezi kategoriemi proměnnými byly hodnoceny pomocí Chi-square testu nebo Fisherovým exaktním testem podle očekávaného počtu událostí. Za signifikantní byl považován rozdíl na hladině významnosti  $P = 0,05$ .

## **12. Výsledky studií**

### **12.1 Výsledky studie porovnávající efektivitu a bezpečnost tří různých algoritmů pro těsnou kontrolu glykémie u kardiochirurgických pacientů**

Do studie bylo zařazeno celkem 120 po sobě jdoucích kardiochirurgických pacientů (41 žena a 79 mužů) s průměrným věkem  $68,3 \pm 1,4$  let a průměrným BMI  $27,8 \pm 0,7$  kg/m<sup>2</sup>. Průměrné předoperační logistické EuroSCORE bylo  $4,2 \pm 0,7$ . Diabetes mellitus 2. typu v anamnéze měli 42 pacienti. Z celkového počtu operací podstoupili 64 pacienti chirurgickou revaskularizaci myokardu (CABG), 44 pacientů operaci na srdeční chlopni/chlopních a 12 pacientů tzv. kombinovaný srdeční výkon ve smyslu revaskularizace společně s operací na srdeční chlopni (tabulka 1).

Statisticky významně nejúčinnější těsná kontrola glykémie byla spojena s použitím protokolu eMPC ve srovnání s Matias resp. Bath protokolem: celková průměrná glykémie ( $5,9 \pm 0,2$  vs.  $6,7 \pm 0,1$  vs.  $6,5 \pm 0,2$  mmol/l;  $p < 0,05$ ), čas do cílového rozmezí ( $8,8 \pm 2,2$  vs.  $10,9 \pm 1,0$  vs.  $12,3 \pm 1,9$  hod;  $p < 0,05$ ). I po dosažení hodnot glykémie v cílovém rozmezí si

protokol eMPC zachoval nejvyšší efektivitu: průměrná glykémie ( $5,2 \pm 0,1$  vs.  $6,2 \pm 0,1$  vs.  $5,8 \pm 0,1$  mmol/l;  $p < 0,05$ ), % času v cílovém rozmezí ( $62,8 \pm 4,4$  vs.  $48,4 \pm 3,2$  vs.  $55,5 \pm 3,2$ ,  $p < 0,05$ ), % času nad cílovým rozmezím (riziko hyperglykémie) tj.  $6,2$ - $8,3$  mmol/l ( $13,7 \pm 2,6$  vs.  $27,5 \pm 2,2$  vs.  $24,5 \pm 2,4$ %;  $p < 0,05$ ), % času glykémie  $> 8,3$  mmol/l ( $1,3 \pm 1,2$  vs.  $12,8 \pm 2,2$  vs.  $6,5 \pm 2,0$ %). Z hlediska bezpečnosti a rizika hypoglykémie: % času v riziku hypoglykémie, tj.  $2,9$ - $4,3$  mmol/l ( $22,2 \pm 1,9$  vs.  $10,9 \pm 1,5$  vs.  $13,1 \pm 1,6$  %;  $p < 0,05$ ); % času v hypoglykémii, tj.  $< 2,9$  mmol/l;  $0,0 \pm 0,0$  vs.  $0,4 \pm 0,2$  vs.  $0,4 \pm 0,3$  %). Dvě epizody závažné hypoglykémie ( $< 2,3$  mmol/l) byly zaznamenány ve skupině Bath protokolu, jedna epizoda pak u skupiny protokolu Matias (tabulka 2). Ve skupině s eMPC protokolem nebyla závažná hypoglykémie zachycena u žádného pacienta. Všechny tři případy se závažnou hypoglykémií byly klinicky klasifikovány jako asymptomatické. Průměrná hodinová dávka inzulínu v průběhu studie byla nejvyšší ve skupině eMPC protokolu, oproti Matias a Bath protokolu ( $5,1 \pm 1,0$  vs.  $3,7 \pm 0,4$  vs.  $4,1 \pm 0,5$  IU/h;  $p < 0,05$ ). Průměrná doba intervalu mezi kontrolními odběry krve pro měření glykémie byla významně kratší u skupiny Bath protokolu, oproti Matias či eMPC protokolu ( $1,7 \pm 0,1$  vs  $2,0 \pm 0,1$  vs  $2,1 \pm 0,1$  hod).



**Tabulka 1** Základní charakteristika pacientů při příjmu na pooperační JIP (n = 40 pacientů/protokolů). Hodnoty jako průměr ± standardní chyba průměru (SEM) nebo počet případů

	<b>eMPC</b>	<b>Bath</b>	<b>Matias</b>
<b>Věk [roky]</b>	68,2 ± 1,1	67,8 ± 1,4	69,0 ± 1,7
<b>Ženy [n]</b>	12	15	14
<b>BMI [kg/m<sup>2</sup>]</b>	27,8 ± 0,8	27,3 ± 1,0	28,4 ± 0,35
<b>EuroSCORE (logistické)</b>	4,4±0,9	3,9±0,7	4,2±0,8
<b>Typ výkonu [n]: CABG</b>	12	24	18
<i>Náhrada chlopně</i>	24	16	4
<i>CABG +náhrada chlopně</i>	4	-	8
<b>Anamnéza diabetu [n]</b>	16	12	14

**Tabulka 2** Kontrola glykémie. Hodnoty vyjádřeny jako průměr± standardní chyba průměru (SEM).

	<b>eMPC</b>	<b>Bath</b>	<b>Matias</b>
Vstupní glykémie	8,1±0,6	8,0±0,2	7,9±0,4
<b>Kontrola glykémie za celou dobu studie (nebo 48 h)</b>			
Průměrná glykémie (mmol/l)	5,9±0,2*†	6,5 ±0,2	6,7±0,1
Interval mezi náběry (hod)	2,1±0,1	1,7±0,1	2,0±0,1
Čas k dosažení cílového rozmezí (hod)	8,8±2,2 †	12,3±1,9*	10,9±1,0
Čas v cílovém rozmezí (%)	46,0±3,0*†	39,7±3,1	38,2±2,9
<b>Kontrola glykémie po dosažení cílového rozmezí (4.4 - 6.1 mmol/l)</b>			
Průměrná glykémie (mmol/l)	5,2 ±0,1*†	5,8 ±0,1*	6,2 ±0,1
Interval mezi náběry (hod)	2,3±0,1 †	1,8±0,1*	2,1±0,1
Čas v cílovém rozmezí (%)	62,8±4,4*†	55,5±3,2	48,4±3,2
Doba v riziku hypoglykémie (2.9-4.3 mmol/l; %)	22,2±1,9*†	13,1 ±1,6	10,9±1,5
Celková doba hypoglykémie (<2.9 mmol/l; %)	0,0±0,0	0,4±0,3	0,4±0,2
Epizody závažné hypoglykémie (<2.3 mmol/l)	0	2	1
Doba v riziku hyperglykémie (6.2-8.3 mmol/l; %)	13,7±2,6*†	24,5±2,4	27,5±2,2
Celková doba hyperglykémie (>8.3 mmol/l; %)	1,3±1,2*†	6,5±2,0*	12,8±2,2

\*p <0,05, †p<0,01, ‡p<0,001

## **12.2 Výsledky studie porovnávající zahájení těsné kontroly glykémie intraoperačně nebo pooperačně**

V letech 2007 až 2010 byli celkově randomizováni 2383 pacienti, přičemž do skupiny PERI byli zařazeni 1134 pacienti a do skupiny POST 1249 pacientů (Obrázek 2). Pacienti ve skupině POST měli lehce vyšší věk, vyšší prevalenci předoperačně diagnostikovaného diabetu, vyšší prevalenci chronického onemocnění ledvin a vyšší hodnotu kalkulovaného předoperačního Euro-Score. Ostatní základní charakteristiky včetně váhy, výšky, BMI, ejekční frakce levé komory, hladiny kreatininu se mezi skupinami nelišily (tabulka 3). Při rozdělení obou skupin vzhledem k přítomnosti diagnózy diabetu předoperačně se jako jediným rozdílným parametrem v rámci předoperační charakteristiky jeví prevalence chronického onemocnění ledvin. Pacienti s předoperační diagnózou diabetu měli oproti nediabetikům vyšší věk, vyšší hodnotu Euro-Score, nižší BMI, nižší hodnoty ejekční frakce levé komory, ale nebyl významný rozdíl mezi intervenčními skupinami ve výskytu chronického onemocnění ledvin. Z hlediska typu operace převažovali pacienti podstupující elektivní chirurgický výkon (85 %). Nejčastěji provedeným výkonem byl aortokoronární bypass. Ostatní výkony zahrnovaly operace na srdečních chlopních, hrudní aortě a endarterektomii plicních tepen. Během pobytu na JIP byly zaznamenány pouze minimální rozdíly ve sledovaných parametrech kontroly glykémie mezi sledovanými skupinami (tabulka 4). Poněkud vyšší efektivita ve smyslu průměrné glykémie a kratšího času nad cílovým glykemickým rozmezím a bezpečnosti (počet epizod hypoglykémie) byla zaznamenána ve skupině PERI. Tyto rozdíly se navíc stíraly mezi podskupinami nediabetiků. Mezi diabetiky byla efektivnější kontrola glykémie ve skupině PERI vyjádřená nižší průměrnou glykemií během operace a během pobytu na JIP a delším časovým obdobím v cílovém glykemickém rozmezí. Naopak, z hlediska incidence hypoglykemií nebyl mezi skupinami rozdíl. Incidence závažné hypoglykémie byla srovnatelná mezi všemi

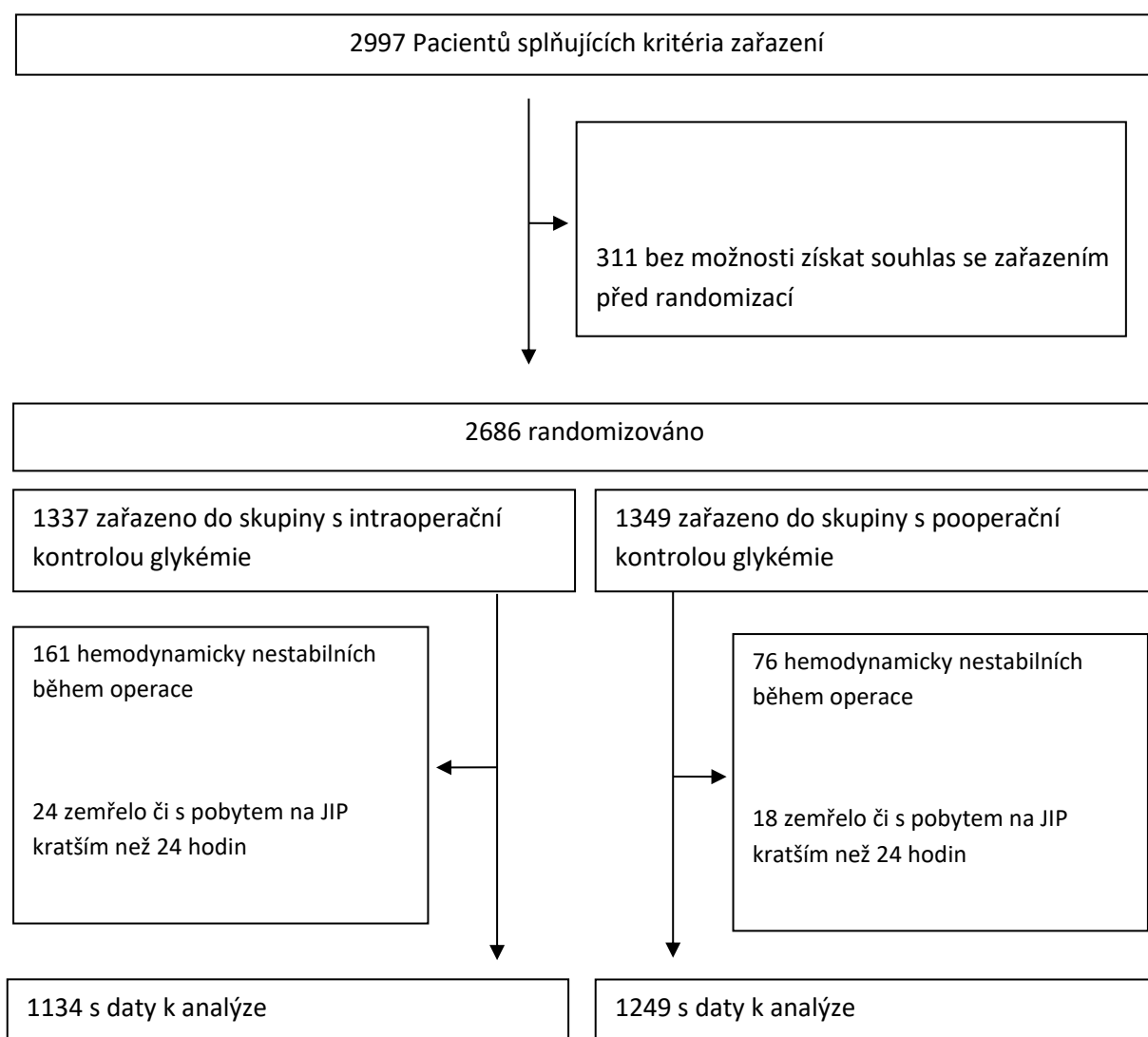
studovanými podskupinami. Během operačního výkonu byl inzulin nitrožilně podán 95,1 % pacientům ve skupině PERI (94,1 % nediabetikům, 98,1 % diabetikům). Ve skupině POST byl během operace inzulin aplikován 22,7 % pacientům (11,9 % nediabetici, 51,6 % diabetici)

Z hlediska sledovaného primárního cíle byla celková incidence pooperačních komplikací ve smyslu nově vzniklé orgánové dysfunkce významně nižší u skupiny PERI než u skupiny POST (23,2 % vs 34,1 %; relativní riziko [RR], 0,68; 95 % CI [CI], 0,60–0,78). Na rozdíl mezi skupinami se podílely monitorované komplikace všech orgánových systémů s maximem rozdílu v rámci infekčních a neurologických komplikací (tabulka 5). Výhoda kontroly glykémie již během operace (skupina PERI) byla vyjádřena především u pacientů bez známé diagnózy diabetu, s menším množstvím výskytu jakékoliv pooperační komplikace oproti nediabetikům ze skupiny pooperační kontroly glykémie (skupina POST) - 21,3 % ve skupině PERI s 33,7 % ve skupině POST; RR, 0,63; 95 % CI, 0,54–0,74. Podobný trend výskytu komplikací mezi jednotlivými podskupinami byl zaznamenán u kardiovaskulárních, gastrointestinálních, neurologických a infekčních komplikací. Oproti tomu incidence nově vzniklých pooperačních respiračních komplikací se nelišila mezi sledovanými podskupinami.

U pacientů se známou diagnózou diabetu se výskyt pooperačních komplikací nelišil v žádném ze sledovaných parametrů s výjimkou kardiovaskulárních komplikací. Při zohlednění rozdílů v základní předoperační charakteristice pacientů a typu výkonu (věk, prevalence diabetu, Euro-Score, typ výkonu, použití mimotělního oběhu) zůstávají statisticky významné rozdíly v incidenci pooperačních komplikací u nediabetiků mezi skupinami PERI a POST s výjimkou komplikací renálních a gastrointestinálních, kde výsledky nedosáhly naší stanovené hladiny statistické významnosti  $P < 0,05$  (RR, 0,55–1,01,  $P = 0,055$  renální komplikace a RR, 0,34–1,00,  $P = 0,05$  pro gastrointestinální

komplikace). Zahájení těsné kontroly glykémie během operačního výkonu nemělo vliv na délku pobytu na JIP či celkovou dobu hospitalizace v rámci srovnání obou studovaných kohort (PERI vs POST) či při srovnání podskupin nediabetiků. Naopak ve skupině diabetiků byla kontrola glykémie během operace sdružena se sníženou dobou pobytu na JIP a s celkově kratší dobou hospitalizace. Perioperační a pooperační mortalita se nelišila v žádné ze sledovaných skupin.

**Obrázek 2** Nábor pacientů, randomizace a další sledování



**Tabulka 3** Základní charakteristika zařazených pacientů

	Celá kohorta		Nediabetici		Diabetici	
	PERI	POST	PERI	POST	PERI	POST
Počet pacientů	1134	1249	869	910	265	339
Ženy (n, %)	323 (28.6)	372 (29.8)	243 (28.0)	263 (28.9)	80 (30.7)	109 (32.2)
Věk (roky)	64,7 ± 11,1	66,6 ± 9,7 <sup>‡</sup>	64,4 ± 11,5	65,8 ± 10,0	65,8 ± 9,3	68,8 ± 8,3 <sup>‡</sup>
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	28,4 ± 5,6	28,2 ± 4,3	27,8 ± 5,6	27,9 ± 4,3	30,3 ± 5,4	29,0 ± 4,3 <sup>*</sup>
Diabetes mellitus (n, %)	265 (23,4)	339 (27,1) <sup>*</sup>	0	0	265	339
Neurologické onemocnění (n, %)	108 (9,5)	106 (8,5)	79 (9,1)	64 (7,0)	29 (10,9)	42 (12,4)
CHOPN (n, %)	157 (13,8)	193 (15,5)	109 (12,5)	142 (15,6)	48 (18,1)	51 (15,0)
CHRI (n, %)	43 (3,8)	78 (6,2) <sup>†</sup>	24 (2,8)	46 (5,1) <sup>*</sup>	19 (7,2)	32 (9,4)
Dialyzovaní (n, %)	9 (0,8)	14 (1,1)	6 (0,7)	9 (1,0)	3 (1,1)	5 (1,5)
Kuřáci (n, %)	250 (22,0)	270 (21,6)	200 (23,0)	214 (23,5)	50 (18,9)	56 (16,5)
Kreatinin (μmol/l)	99,4 ± 61,9	99,3 ± 53,5	95,9 ± 52,6	97,1 ± 48,3	110,9 ± 84,8	105,2 ± 65,1
LV EF (%)	55,8 ± 13,3	55,2 ± 13,8	55,8 ± 13,2	55,8 ± 13,6	55,8 ± 13,6	53,6 ± 14,4 <sup>*</sup>
Aditivní EuroSCORE	3,8 ± 2,2	4,2 ± 2,3 <sup>‡</sup>	3,8 ± 2,1	4,0 ± 2,3	3,8 ± 2,2	4,7 ± 2,4 <sup>‡</sup>
Logistické EuroSCORE	7,2 ± 9,6	8,5 ± 12,2 <sup>*</sup>	7,3 ± 10,0	8,0 ± 11,8	6,8 ± 8,1	9,8 ± 13,1 <sup>‡</sup>
Elektivní výkon (n, %)	1005 (88,6) <sup>†</sup>	1048 (83,9)	758 (87,2) <sup>*</sup>	761 (83,6)	247 (93,2) <sup>†</sup>	287 (84,6)
CABG (n, %)	790 (69,7)	966 (77,3) <sup>‡</sup>	564 (64,9)	672 (73,8) <sup>‡</sup>	226 (85,3)	294 (86,7)
AVR (n, %)	236 (20,8)	237 (19,0)	211 (24,3)	200 (22,0)	25 (9,4)	37 (10,9)
MVR (n, %)	143 (12,6)	139 (11,1)	121 (13,9)	107 (11,8)	22 (8,3)	32 (9,4)
Jiný typ výkonu (n, %)	106 (9,3) <sup>†</sup>	75 (6,0)	100 (11,5) <sup>†</sup>	63 (6,9)	6 (2,3)	12 (3,5)
Výkony bez MO (n, %)	412 (36,3)	506 (40,5) <sup>*</sup>	342 (39,4)	361 (39,7)	70 (26,4)	145 (42,8) <sup>‡</sup>
Výkony s MO (n, %)	722 (63,7) <sup>*</sup>	743 (59,5)	527 (60,6)	549 (60,3)	195 (73,6) <sup>†</sup>	194 (57,2)
Doba trvání MO (min)	127,8±82,4	135,1±77, <sup>*</sup>	136,2±75,7	137,9±82,2	105,0 ± 95,5	127,7± 60,1 <sup>‡</sup>

Data jsou uvedena jako aritmetický průměr  $\pm$  směrodatná odchylka nebo celkový počet s podílem v procentech. \*p < 0,05, †p < 0,01, ‡p < 0,001. PERI – intraoperačně zahájená těsná kontrola glykémie, POST – pooperačně zahájená těsná kontrola glykémie, BMI – body mass index, CHOPN – chronická obstrukční plicní nemoc, CHRI – chronická renální insuficience, LV EF – ejekční frakce levé komory srdeční, MO – mimotělní oběh, EuroSCORE – European System for Cardiac Operative Risk Evaluation, CABG – coronary artery by-pass graft, AVR – aortic valve replacement, MVR – mitral valve replacement

**Tabulka 4** Kontrola glykémie na JIP (od začátku operace do propuštění z JIP)

		Celá skupina		Pac bez diabetu		Pac s diabetem	
		PERI	POST	PERI	POST	PERI	POST
<b>Počet pacientů</b>		1134	1249	869	910	265	339
<b>Průměrná glykémie (mmol/l)</b>	<b>Celý pobyt</b>	6,6 $\pm$ 0,7	6,7 $\pm$ 0,8 <sup>‡</sup>	6,5 $\pm$ 0,6	6,6 $\pm$ 0,8	6,9 $\pm$ 1,0	7,1 $\pm$ 0,8 <sup>‡</sup>
	<b>Během operace</b>	7,0 $\pm$ 1,4	7,4 $\pm$ 1,5 <sup>‡</sup>	6,8 $\pm$ 1,1	7,0 $\pm$ 1,2 <sup>‡</sup>	7,7 $\pm$ 1,9	8,3 $\pm$ 1,8 <sup>‡</sup>
<b>Čas v cílovém rozmezí (4.4-8.3 mmol/l, %)</b>		79,3 $\pm$ 13,3 <sup>‡</sup>	75,8 $\pm$ 14,4	82,5 $\pm$ 11,1 <sup>‡</sup>	79,7 $\pm$ 12,5	68,8 $\pm$ 14,6 <sup>‡</sup>	65,2 $\pm$ 13,9
<b>Čas nad cílovým rozmezím (&gt;8.3 mmol/l, %)</b>		14,5 $\pm$ 12,2	17,2 $\pm$ 13,5 <sup>‡</sup>	12,5 $\pm$ 10,2	13,9 $\pm$ 11,8*	21,1 $\pm$ 15,6	26,1 $\pm$ 13,8 <sup>‡</sup>
<b>Čas pod cílovým rozmezím (&lt;4.4 mmol/l, %)</b>		6,2 $\pm$ 5,7	7,0 $\pm$ 5,8 <sup>‡</sup>	5,0 $\pm$ 5,2	6,4 $\pm$ 5,6 <sup>‡</sup>	10,1 $\pm$ 5,7 <sup>†</sup>	8,7 $\pm$ 5,9
<b>Mírná hypoglykémie 2.2-3.2 mmol/l (počet měření/všechna měření, %)</b>		508/56 319 (0,9)	703/62 855 (1,1) <sup>‡</sup>	267/40 766 (0,7)	419/45 100 (0,9) <sup>‡</sup>	241/15 553 (1,5)	266/17 755 (1,5)
<b>Závažná hypoglykémie &lt; 2,2 mmol/l (počet měření/všechna měření, %)</b>		44/56 319 (0,1)	61/62 855 (0,1)	20/40 766 (0,1)	33/45 100 (0,1)	24/15 553 (0,2)	28/17 755 (0,2)

Data jsou vyjádřena jako aritmetický průměr  $\pm$  směrodatná odchylka či absolutní počet s relativní změnou v \*p < 0,05, †p < 0,01, ‡p < 0,001. PERI – perioperační zahájení

kontroly glykémie, POST – pooperační zahájení kontroly glykémie, TGC – těsná kontrola glykémie, GC – kontrola glykémie.

**Tabulka 5** Perioperační mortalita a morbidita – celá kohorta (skupiny PERI vs POST)

		PERI	POST	AR či RR (95% CI)
<b>Počet pacientů</b>		1134	1249	115
<b>Délka hospitalizace (dny)</b>		11,7 ± 8,1	12,2 ± 9,4	0,5 (-0,2 – 1,2)
<b>Pobyt na JIP (hodiny)</b>		117,5 ± 132,1	115,5 ± 117,7	2,0 (-12,2 – 8,1)
<b>Mortalita (počet pacientů, %)</b>		37 (3,3)	48 (3,8)	0,85 (0,56 – 1,29)
<b>Morbidita (počet pacientů, %)</b>		263 (23,2)	426 (34,1) <sup>‡</sup>	0,68 (0,60 – 0,78)
<b>Komplikace (počet případů, %)</b>	Kardiovaskulární	135 (11,9)	257 (20,6) <sup>‡</sup>	0,58 (0,48 – 0,70)
	Respirační	72 (6,3)	94 (7,5)	0,84 (0,63 – 1,13)
	Renální	88 (7,8)	131 (10,5) <sup>*</sup>	0,74 (0,57 – 0,96)
	Gastrointestinální	33 (2,9)	66 (5,3) <sup>†</sup>	0,55 (0,37 – 0,83)
	Neurologické	30 (2,6)	82 (6,6) <sup>‡</sup>	0,40 (0,27 – 0,61)
	Infekční	36 (3,2)	89 (7,1) <sup>‡</sup>	0,45 (0,31 – 0,65)

Data jsou uvedena jako aritmetický průměr ± směrodatná odchylka nebo celkový počet s podílem v procentech. Rozdíl mezi skupinami je vyjádřen jako absolutní rozdíl (AR) pro numerická data nebo jako relativní riziko (RR) pro parametry kategorické, obojí s 95 % konfidenčním intervalem (CI) AR a RR hodnoty jsou adjustovány. <sup>\*</sup>p <0,05, <sup>†</sup>p<0,01, <sup>‡</sup>p<0,001. PERI – perioperační zahájení kontroly glykémie, POST – pooperační zahájení kontroly glykémie



### 12.3 Výsledky studie efektivity a bezpečnosti GLP-1 agonistů v rámci těsné kontroly glykémie v kardiokirurgii

V období od srpna 2011 do května 2014 byla studie zahájena u 40 pacientů. Z administrativních důvodů (změna operačního programu) byly následně 2 pacienti vyřazeni. Zbýlých 38 pacientů úspěšně absolvovalo první 3 vizity. 4 osoby (3 ze skupiny s exenatidem a 1 ze skupiny s placebem) nebyli ochotni absolvovat kontrolní vizitu č. 4 (V4 – 90 dní po operaci), ale telefonicky bylo zjištěno, že se jim zdravotně daří dobře. Během celé studie (od zařazení do studie až do 90. dnu po operaci) žádný pacient nezemřel.

Mezi oběma skupinami nebyly žádné rozdíly ve smyslu věku, hmotnosti, BMI (body mass index), prevalence diabetu, hodnot lačné i postprandiální glykémie, hodnot glykovaného hemoglobinu (HbA<sub>1c</sub>), C-peptidu, ejekční frakce levé komory, hladiny BNP (brain natriuretic peptid). Skupiny se nelišily počtem případů operace s mimotělním oběhem s nutností přechodné globální srdeční ischemie ani v průměrných časech takové ischemie. Lehce vyšší, ač statisticky nevýznamné bylo zastoupení žen ve skupině pacientů s exenatidem (tabulka 6).

V porovnání se skupinou s placebem, byla u pacientů s exenatidem zaznamenána efektivnější kontrola glykémie vyjádřená nižší hodnotou průměrné glykémie ( $6,4 \pm 0,5$  vs.  $7,3 \pm 0,8$  mmol/l,  $p < 0,001$ ), delšího času v rozmezí cílové glykémie 4,5-6,5 mmol/l ( $54,8 \pm 14,5$  vs.  $38,6 \pm 14,4$  %,  $p = 0,001$ ) a kratším časem nad daným cílovým intervalem ( $39,7 \pm 13,9$  vs.  $52,8 \pm 15,2$  %,  $p = 0,009$ ) a to během celého studijního období. Z hlediska bezpečnosti kontroly glykémie byly celkové časy pod cílovým intervalem glykémie ( $5,6 \pm 4,8$  vs.  $8,6 \pm 4,9$  %,  $p = 0,06$ ) a množství epizod hypoglykémie na pacienta (glykémie  $< 3,3$  mmol/l:  $0,10 \pm 0,32$  vs.  $0,21 \pm 0,42$  na osobu,  $p = 0,586$ ) kratší, resp. nižší u skupiny s exenatidem, ale bez statistické významnosti.

V souvislosti se známou anamnézou diabetu exenatid prodlužoval čas v cílovém glykemickém rozmezí bez ohledu na diagnózu diabetu, ale celkový čas nad cílovým glykemickým rozmezím byl kratší oproti skupině s placebem pouze u nediabetiků. Nezaznamenali jsme žádný rozdíl mezi jednotlivými podskupinami (diabetici vs nediabetici) v celkovém čase pod cílovým rozmezím, zatímco průměrná glykémie byla statisticky významně nižší u diabetiků ve skupině s exenatidem než u diabetiků ve skupině s placebem (tabulka 7).

Nezaznamenali jsme žádný významný rozdíl ve změně funkce (ejekční frakce) či velikosti levé komory mezi skupinami v celém průběhu studie. U pacientů ve skupině s exenatidem se velikost levé komory mírně zmenšila 72 hodin po operaci, aby se vrátila na předoperační úroveň 90 dní po operaci ( $52,7 \pm 6,8$  vs.  $50,6 \pm 6,6$  vs.  $52,3 \pm 7,5$  mm,  $p=0,18$ ). U skupiny s placebem se velikost levé komory mírně, ale statisticky významně zmenšila 90. den po operaci oproti předoperačnímu měření ( $55,1 \pm 7,1$  vs.  $52,7 \pm 6,5$  mm,  $p=0,009$ ). Ejekční frakce levé komory srdeční se významně zvýšila během studie u obou skupin ( $37,5 \pm 8,9$  vs.  $44,6 \pm 11,2\%$ ,  $p < 0,001$  pro exenatid a  $38,1 \pm 9,3$  vs.  $43,6 \pm 12,0\%$ ,  $p < 0,001$  pro placebo), avšak již bez významné změny 90. den po operaci.

Rozměry levé komory na konci diastoly a na konci systoly poklesly u obou skupin jak krátce od operace, tak i 90 po dnech. Tepový objem levé komory byl vyšší v obou skupinách 90 dní po operaci. TAPSE (tricuspid annular plane systolic excursion) jako parametr korespondující se systolickou funkcí pravé komory srdeční poklesl u obou studijních skupin krátce po operaci a následně i 90. den od operace ( $18,3 \pm 3,8$  vs.  $13,2 \pm 3,3$  vs.  $13,0 \pm 2,1$  mm,  $p < 0,001$  u exenatidu a  $20,3 \pm 3,1$  vs.  $13,4 \pm 1,9$  vs.  $15,3 \pm 2,6$  mm,  $p < 0,001$  u placeba) s mírně, ale statisticky vyšším poklesem u skupiny s exenatidem než u skupiny s placebem ( $13,0 \pm 2,1$  vs.  $15,3 \pm 2,6$  mm,  $p=0,013$ ).

Parametr E/ E' (early transmitral flow velocity/early diastolic mitral annular plane velocity), jakožto marker diastolické funkce levé komory, poklesl během studie u pacientů s exenatidem ( $19,2 \pm 8,6$  vs.  $14 \pm 7 \pm 8,7$  vs.  $15,9 \pm 7,2$ ,  $p=0,002$  vs. V1), zatímco u skupiny s placebem jsme významnou změnu nezaznamenali ( $14,4 \pm 5,4$  vs.  $12,3 \pm 4,2$  vs.  $13,6 \pm 5,9$ ,  $p=0,107$ ). Žádnou jinou odlišnost v námi sledovaných echokardiografických parametrech jsme nezaznamenali (obrázek 3). Rovněž ze sledovaných hemodynamických dat zahrnujících srdeční frekvenci, tepový objem, srdeční index, střední arteriální tlak či střední arteriální tlak v plicním řečišti nebyl nalezen významný rozdíl mezi sledovanými skupinami. Stejně tak nebyl zaznamenán rozdíl mezi skupinami ve smyslu spotřeby vazoaktivních léků či antiarytmik. Na druhou stranu jsme zjistili rozdíl v počtu pacientů s nutností indikace k dočasné kardiostimulaci (15,8 pro exenatid vs. 47,4 % pro placebo,  $p=0,036$ ) – tabulka 8.

Pacienti ve skupině s exenatidem dobře snášeli intravenózní aplikaci tohoto přípravku a nebyly zaznamenány žádné nežádoucí účinky ve smyslu nauzey, zvracení, průjmů, či akutní pankreatitidy v průběhu celé studie. Hodnoty troponinu I měřené první den po operaci byly srovnatelné mezi oběma skupinami [ $1,00$  ( $0,50$ - $2,38$ ) vs.  $1,40$  ( $0,60$ - $2,60$ )  $\mu\text{g/l}$ ,  $p=0,503$  pro exenatid vs. placebo]. Na základě kombinace klinických známek, EKG nálezů a laboratorních výsledků byla u jednoho pacienta ze skupiny s exenatidem diagnostikována ischemie myokardu. Nevyžadovala však řešení perkutánní ani chirurgické a s největší pravděpodobností neměla příčinnou souvislost s podanou studijní medikací. U jednoho pacienta ze skupiny s placebem bylo zaznamenáno krvácení do dýchacích cest, které mohlo souviset se zavedeným plicnicovým katetrem, nicméně stav nevyžadoval chirurgické řešení a spontánně se upravil. Žádné další nežádoucí události ve spojitosti se studií zaznamenány nebyly.

**Tabulka 6** Základní charakteristika skupin

	<b>Exenatid (n=19)</b>	<b>Placebo (n=19)</b>	<b>p</b>
<b>Muži/ženy</b>	14 (73,7 %) / 5 (26,3 %)	17 (89,5 %) / 2 (10,5 %)	0,405
<b>Věk (roky)</b>	66,6±9,4	65,9±9,1	0,825
<b>BMI (kg/m<sup>2</sup>)</b>	28,9±6,5	29,3±5,8	0,852
<b>Hmotnost (kg)</b>	82,6±20,3	88,7±19,4	0,349
<b>Tělesný tuk (%)</b>	36,3±14,3	29,6 ±6,9	0,079
<b>Pacienti s DM II.typu (% celku)</b>	13 (68,4 %)	13 (68,4 %)	1,000
<b>Glykémie nalačno (mmol/l)</b>	5,3 (4,9-7,0)	5,9 (4,3-7,7)	0,704
<b>Glykémie po jídle (mmol/l)</b>	7,3 (6,2-9,8)	7,6 (6,6-8,8)	0,781
<b>HbA<sub>1c</sub> (mmol/mol, [%])</b>	50,8±14,7 [6,8 ±3,5]	50,3±12,5 [6,8 ±3,3]	0,916
<b>Hladina inzulínu (μIU/ml)</b>	57,4±37,8	59,0±55,1	0,922
<b>Hladina C peptidu (nmol/l)</b>	1,83±1,32	1,34±0,75	0,175
<b>Ejekční frakce LK (%)</b>	37,5±8,9	38,1±9,3	0,846
<b>Hodnota BNP (ng/l )</b>	253,5 (96,8-541,3)	255,0 (82,0-561,0)	0,867

BMI = body mass index, DM = diabetes mellitus, LK = levá komora, BNP = brain natriuretic peptid. Hodnoty jsou vyjádřeny počtem (%), průměr±SD nebo medián (IQR).

**Tabulka 7** Parametry perioperační kontroly glykémie

	<b>Exenatid</b>	<b>Placebo</b>	<b>p</b>	<b>AR or RR (95 % CI)</b>
<b>Průměrná glykémie (mmol/l)</b>	6,4 ±0,5	7,3±0,8	<0,001	-0,83 (-1,25, -0,40)
<b>Čas nad cílovým rozmezím (%)</b>	39,7±13,9	52,8±15,2	0,009	-13,1 (-22,7, -3,5)
<b>Čas v cílovém rozmezí (%)</b>	54,8±14,5	38,6±14,4	0,001	16,2 (6,6, 25,7)
<b>Čas pod cílovým rozmezím (%)</b>	5,6±4,8	8,6±4,9	0,060	-3,04 (-6,22, 0,13)
<b>Čas k dosažení cílového rozmezí (h)</b>	7,1±5,6	9,9±9,0	0,256	-2,79 (-7,69, 2,11)
<b>Počet epizod hypoglykémie (&lt;3,3 mmol/l)/pacienta</b>	0,10±0,32	0,21±0,42	0,586	-0,11 (-0,35, 0,14)
<b>Počet pacientů s/bez hypoglykémie &lt;3,3 mmol/l (n/%)</b>	2/17 (10,5%)	4/15 (21,1%)	0,660	0,50 (0,10, 2,14)
<b>Doba podávání inzulínu (h)</b>	54,0 (50,0-56,0)	54,0 (50,0-55,0)	0,871	-0,32 (-4,60, 3,97)
<b>Celková dávka inzulínu (IU/kg hmotnosti)</b>	2,26±1,02	2,71±0,97	0,174	-0,45 (-1,10, 0,21)
<b>Doba infúze glukózy (h)</b>	56,0 (54,0-57,0)	56,0 (56,0-57,0)	0,429	-0,87 (-2,66, 0,93)
<b>Celková dávka glukózy (g/kg hmotnosti)</b>	40,5±9,5	39,6 ±9,1	0,763	0,92 (-5,21, 7,05)

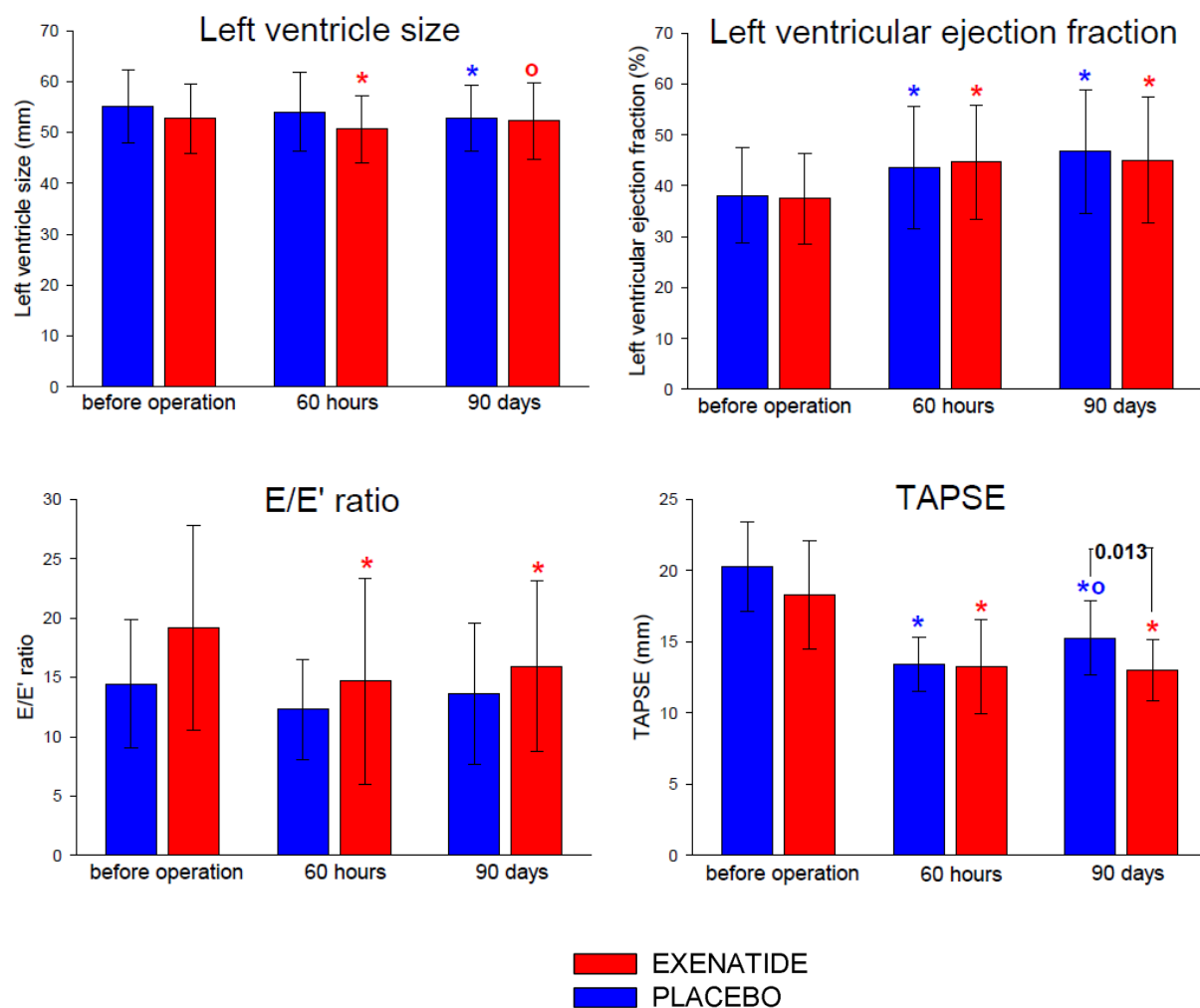
Hodnoty vyjádřeny jako průměr±SD nebo medián (IQR). Rozdíl mezi skupinami je vyjádřen jako absolutní rozdíl průměrů (AR) pro číselná data nebo relativní riziko pro kategorická data, obojí s 95 % konfidenčním intervalem (CI)

**Tabulka 8** Inotropní a antiarytmická léčba

	<b>Exenatid</b>	<b>Placebo</b>	<b>p</b>	<b>AR nebo RR (95 % CI)</b>
<b>Počet pacientů s nutností kardiostimulace</b>	3 (15,8 %)	9 (47,4 %)	0,036	0,3 (0,1-1,0)
<b>Počet pacientů s amiodaronem</b>	7 (36,8 %)	5 (26,3 %)	0,485	1,4 (0,5-3,6)
<b>Amiodaron celková dávka (g)</b>	0,405±0,642	0,384±0,735	0,926	0,02 (-0,43-0,48)
<b>Počet pacientů na noradrenalinu</b>	12 (63,2 %)	15 (78,9 %)	0,283	0,8 (0,5-1,2)
<b>Noradrenalin celková dávka (mg)</b>	5,6±10, 5	10,3±21,5	0,409	-4,6 (-15,8-6,6)
<b>Počet pacientů na dobutaminu</b>	4 (21,1 %)	2 (10,5 %)	0,660	2,0 (0,4-9,7)
<b>Dobutamin celková dávka (g)</b>	0,171±0,373	0,117±0,407	0,677	0,05 (0,20-0,31)

Hodnoty jsou vyjádřeny jako průměr (SD) nebo číslo (%). Rozdíl mezi skupinami je vyjádřen jako absolutní rozdíl průměrů (AR) pro číselná data nebo relativní riziko (RR) pro kategorická data, obojí s 95 % konfidenčním intervalem (CI) Hodnota p z kvadrátového testu, Fischerova exaktního testu, nebo Studentova t-testu

**Obrázek 3** Měření echokardiografické parametry



Parametr E/ E' - early transmitral flow velocity/early diastolic mitral annular plane velocity

TAPSE - tricuspid annular plane systolic excursion

## 13. Diskuze

### 13. 1 Diskuze-studie porovnávající efektivitu a bezpečnost tří různých algoritmů pro těsnou kontrolu glykémie u kardiochirurgických pacientů

V naší studii jsme porovnávali efektivitu a bezpečnost tří různých inzulinových protokolů používaných k managementu pacientů v režimu těsné kontroly glykémie po kardiochirurgickém výkonu. Na základě našich výsledků můžeme jako nejefektivnější označit počítačem řízený eMPC protokol. Z hlediska bezpečnosti můžeme všechny tři protokoly označit za bezpečné. Po celou dobu trvání studie jsme zaznamenali pouze 3 epizody závažné hypoglykémie (2 u skupiny Bath, 1 u skupiny Matias). Překvapivě žádná epizoda hypoglykémie pod 2,3 mmol/l nebyla zachycena u skupiny pacientů s eMPC protokolem, i když průměrné glykémie v této skupině byly nejnižší a zaznamenali jsme i nejvyšší procento pacientů v tzv. pásmu hypoglykemického rizika (čas v riziku hypoglykémie, tj. 2,9-4,3 mmol/l  $22,2 \pm 1,9$  %). Vyšší efektivita intenzivní inzulinové terapie a zároveň bezpečnější výsledky jsou v kontrastu s výsledky již proběhlých randomizovaných studií v oblasti těsné kontroly glykémie u kriticky nemocných pacientů.[2, 107, 108] Významný rozdíl ve výsledcích přičítáme víceleté zkušenosti s adaptací konceptu intenzivní inzulinové terapie na jednotce intenzivní pooperační péče u poměrně homogenní skupiny kardiochirurgických pacientů. Zkušenosti s Matias protokolem (6 let), eMPC protokolem (4 roky) a před zahájením studie provedený tříměsíční zácvik v rámci implementace Bath protokolu, naznačují nutnost dostatečně dlouhé adaptace před rutinním používáním nového protokolu. Právě zkušenost obsluhujícího personálu, jeho flexibilita a někdy i žádoucí intuitivní chování sebevědomého personálu nad rámec protokolu jsou důležitými faktory při účinně a bezpečně aplikované intenzivní inzulinové terapii.[109]



V naší studii jsme srovnávali tři principiálně různé protokoly intenzivní inzulinové terapie. Zatímco protokol Matias pracuje s absolutní hodnotou glykémie, protokol Bath vychází z relativní změny glykémie. Počítačem řízený eMPC algoritmus pak využívá podobně relativní změnu glykémie, ale na poněkud jiném principu s využitím dat 10hodinového glykemického okna. Důraz na relativní změnu glykémie spíše, než na absolutní naměřené hodnoty by měl v situaci stresové glykémie sdružené s glykemickou variabilitou přinést lepší výsledky kontroly glykémie. Dle našich zjištění tuto hypotézu můžeme potvrdit, neboť z hlediska efektivity dopadl protokol Bath o něco lépe než protokol Matias. Dalším rozdílem mezi protokoly je možnost bolusového podání inzulinu, kterou umožňuje pouze protokol Matias. Předpoklad rychlejšího dosažení cílové hodnoty glykémie, však vzhledem k námi dosaženým výsledkům vychází pouze ve srovnání s protokolem Bath a to o 1,5 hodiny. Počítačem řízený eMPC algoritmus dosahuje i bez možnosti bolusového podání inzulinu cílového rozmezí glykémie nejrychleji, konkrétně o 2 hodiny rychleji než protokol Matias. Právě počítačem řízený protokol eMPC dosahoval nejvyšší efektivity ve všech měřených parametrech těsné kontroly glykémie. Navíc podle délky intervalu mezi kontrolními měřeními glykémie, se jeví jako teoreticky nejméně zatěžující pro zdravotnický personál z pohledu četnosti nutných kontrol. Nicméně variabilní intervaly mezi jednotlivými kontrolními vyšetřeními mohou v reálném životě zasáhnout do ergonomických zvyklostí práce nelékařského personálu a výsledně tak naopak pracovní zátěž zvýšit. Závěrem můžeme deklarovat, že všechny tři inzulinové protokoly používané v našich studiích prokázaly, ve srovnání s většinou publikovaných inzulinových protokolů, vysokou bezpečnost i dostatečnou efektivitu v kontrole glykémie u pacientů po kardiochirurgickém výkonu.

### **13.2 Diskuze-studie porovnávající zahájení těsné kontroly glykémie intraoperačně nebo pooperačně**

Výsledky naší studie ukazují, že aktivní přístup k těsné kontrole glykémie již během chirurgického výkonu snižuje incidenci pooperačních komplikací, a to zvláště u pacientů bez známé diagnózy diabetu před operací. Ačkoliv je hyperglykémie během chirurgického výkonu známým nezávislým faktorem perioperační morbidity a mortality [110, 111] dosud chybí spolehlivá data dokazující, že její korekce vede ke zlepšenému klinickému výsledku pacientů. Lazar a kolektiv[112] ve své studii aplikací infúze glukózy, inzulínu, draslíku a udržováním hladin glykémie mezi 6,7 a 10 mmol/l prokázal snížený výskyt epizod ischemie myokardu a nižší incidenci infekcí v ráně. Zvýšené přežití v horizontu 2 let ve srovnání se skupinou s tolerancí glykémie do 13,9 mmol/l u pacientů po chirurgické revaskularizaci myokardu naznačilo možný benefit kontroly glykémie. Snaha o korekci glykémie v rozmezí 6–10 mmol/l při použití infúze o stejném složení vedla ke zlepšení kontraktility myokardu a poklesu farmakologické inotropní podpory ve studii Koskenkariho.[113] Nicméně první větší prospektivní randomizovaný pokus zabývající se těsnou kontrolou glykémie (4,4-5,5 mmol/l) již během operačního výkonu u 400 pacientů podstupujících aortokoronární bypass nepřinesl žádné statisticky významné zlepšení ve smyslu sdruženého klinického výsledku (úmrtí, infekce v ráně, srdeční arytmie, mozková příhoda, renální selhání) oproti skupině s liberální kontrolou glykémie do 11,1 mmol/l. Naopak těsná kontrola glykémie vedla k vyššímu výskytu cévních mozkových příhod a vedla k otázkám týkajících se bezpečnosti takového postupu.[111] Naproti tomu naše studie zabývající se těsnou kontrolou glykémie nejen po výkonu, ale již během operace prokázala redukci pooperačních komplikací a celkové snížení rizika komplikací o 32 %. K potvrzení již známých skutečností ohledně souvislosti těsné kontroly glykémie a snížení kardiovaskulárních a infekčních komplikací, naše výsledky taktéž poukazují na pozitivní vliv perioperačně zahájené těsné kontroly

glykémie na výsledky ve smyslu neurologických, renálních a gastrointestinálních komplikací. Překvapivě takové snížení pooperačních komplikací je doprovázeno pouze minimálním rozdílem ve výsledcích kontroly glykémie s ohledem na analýzu jednotlivých glykemických parametrů. Je pochopitelné, že větší rozdíly v efektivitě kontroly glykémie během operace jsou dány studijním protokolem, ale není zřejmé, zda tak krátký časový úsek má tak zásadní vliv na celkový klinický výsledek, a to právě u skupiny nediabetiků (profitují z perioperační kontroly glykémie nejvýrazněji), kde byl rozdíl ve výsledných glykemiích minimální. Hraničně vyšší incidence hypoglykemií, fenoménu spojovaném s vyšší mortalitou a morbiditou, ve skupině POST, nevysvětluje zcela jednoznačně důvod vyššího výskytu pooperačních komplikací. Můžeme spekulovat o vlivu časně podaného inzulinu na míru rozvoje operací indukované stresové odpovědi i jiným mechanismem než jen snížením glykémie, např. jeho antiinflamatorní, antioxidační či vazodilatační cestou účinku.[114-116] Na druhé straně, tento pozitivní efekt inzulinu samotného je v kontrastu s následnými analýzami leuvenských studií, které pozitivní klinický efekt intenzivní inzulinové terapie připisovaly právě výslednému snížení glykémie spíše než efektu inzulinu jako takovému.[117] Skutečný mechanismus pozitivního účinku intraoperačního zahájení inzulinem zprostředkované korekce hyperglykémie je nejasný, avšak dle našich výsledků se zdá, že efekt na pooperační výsledky je větší, než bychom původně předpokládali. I vzhledem k negativním výsledkům intenzivní inzulinové terapie u septických pacientů, odůvodněné delším časovým odstupem od primárního inzultu a zahájením kontroly glykémie, se zdá právě načasování zahájení inzulinové terapie jako zásadní faktor ovlivňující celkový pozitivní výsledek strategie těsné kontroly glykémie.

Za zmínku stojí zjištění, že největší efekt zahájení intraoperační korekce glykémie byl pozorován u pacientů bez anamnézy diabetu. Tento náález je ve shodě s dalšími dosud publikovanými pracemi, které poukazují na silnou korelaci hyperglykémie s negativním

klinickým výsledkem právě u nediabetiků [25, 50] a naopak významně menší efekt těsné kontroly glykémie u pacientů s anamnézou diabetu. [118] Vysvětlením by mohla být adaptace diabetiků na chronicky zvýšenou glykémii a s tím související lepší tolerance stresové glykémie v kritickém stavu či perioperačně. Dalším možným vysvětlením by mohla být relativně vyšší incidence epizod méně závažné hypoglykémie (2,2-3 mmol/l) u diabetiků. Nicméně, incidence závažné hypoglykémie (pod 2,2 mmol/l) je srovnatelná mezi všemi sledovanými skupinami. Konečně i fakt, že 50 % pacientů ve skupině POST bylo léčeno inzulinem i během operace (i když pouze podáním 1-2 jednotek inzulinu s cílem dosažení glykémie pod 10 mmol/l) může vysvětlit pouze nevýznamný pozorovaný rozdíl ve výsledcích mezi diabetiky v obou sledovaných skupinách (PERI vs POST). Ačkoliv počet zařazených pacientů v naší studii nebyl dostatečný pro prokázání významného vlivu na mortalitu, právě tento parametr je klíčovým ukazatelem bezpečnosti těsné kontroly glykémie. Právě trend k vyšší úmrtnosti – ač statisticky nevýznamný – způsobil určité pochybnosti ohledně bezpečnosti intraoperační těsné kontroly glykémie ve studii Gandhiho.[111]

Naše výsledky nesvědčí pro rozdíl v úmrtnosti mezi skupinami PERI a POST, ani při analýze podskupin (diabetici vs nediabetici) jednotlivých skupin. Taktéž jsme nezaznamenali žádný rozdíl v dalších sledovaných klinických parametrech, vyjma lehce prodloužené doby hospitalizace u diabetiků ve skupině POST. Naše výsledky korespondují s nálezy Gandhiho [111], který rovněž nenašel mezi skupinami rozdíl v délce doby hospitalizace. Protože těsná kontrola glykémie jako taková zvyšuje riziko hypoglykémie, je bezpečnost oprávněnou obavou spojenou s používáním této léčebné strategie. V porovnání s největšími, již publikovanými randomizovanými studiemi, které měli podobné cílové glykemické rozmezí u intenzivnější větve pacientů, byl výskyt závažné hypoglykémie u našich pacientů nižší ( $\leq 2,2$  mmol/l: 3,2 % a 4,2 % subjektů ve skupinách

PERI a POST vs 5,1 % ve studii van den Berghe. [1, 2] Paradoxně dřívější zahájení intenzivní inzulinové terapie (IIT) během operace lehce snížilo počet epizod středně závažné hypoglykémie (2,2 -3,3 mmol/l) a redukovalo celkový čas pod cílovým glykemickým rozmezím u nediabetiků, i když incidence závažných hypoglykemií byla srovnatelná napříč všemi skupinami. Tento náleznepřináší exaktní vysvětlení pozitivního efektu časné zahájené IIT u nediabetiků. Přesto si tróufáme spekulovat, že časnější korekce stresové hyperglykémie u nediabetiků může zabránit velkým oscilacím glykemií, stabilizovat glykemický profil a zabránit pak následnému kolísání glykemií s vyšším rizikem hypoglykémie. Nicméně je nutné zdůraznit, že na základě našich výsledků je možno považovat intraoperační těsnou kontrolu glykémie za bezpečnou léčebnou strategii s minimálním rizikem hypoglykemií v porovnání s těsnou kontrolou glykémie zahájené až v pooperačním období.

Limitací s částečným vlivem na výsledky naší studie, snižující tak její výsledný dopad na každodenní praxi, je dílčí, nicméně statisticky významný rozdíl v demografických a klinických předoperačních parametrech, s lehce vyšším věkem, vyšší prevalencí cukrovky a chronického onemocnění ledvin, nižším procentem elektivních výkonů, vyšším podílem výkonů bez použití mimotělního oběhu a vyšším EuroSCORE u pacientů randomizovaných do skupiny POST. Nicméně statisticky významné rozdíly mezi skupinami z hlediska primárně sledovaných cílů neztratily svoji významnost ani po analýze výsledků se zohledněním výše popsaných demografických a klinických odlišností.

Poněkud vyšší nutnost ukončení studie z důvodu hemodynamické nestability během operačního výkonu ve skupině PERI a intraoperační podávání nízkých, přesto korektivních dávek inzulinu pacientům ve skupině POST mohou být dalšími důvody případné systematické chyby-bias. Je nutno také zmínit, že následná analýza podskupin diabetiků a nediabetiků, nebyla prvotně plánována jako primární cíl studie a tím pádem nebyla předem

statisticky validována velikost souboru dle těchto kritérií. Námi vybrané cílové rozmezí glykémie odpovídá spíše původním rozmezím studií z Leuvenu[1, 33], i když současná praxe spíše odpovídá poněkud liberálnějším cílům glykemií po publikaci studie NICE SUGAR.[2] Nicméně jsou práce, které právě u pacientů po kardiochirurgických výkonech stále obhajují těsnější kontrolu glykémie.[41, 119] Naše studie však nesrovnávala různá cílová rozmezí glykémie, takže na tuto otázku ani nemohla přinést odpověď. Na druhou stranu nižší výsledná úmrtnost a nižší výskyt epizod hypoglykemií ve srovnání s leuvenskou studií a studií NICE SUGER ukazují na bezpečnou aplikaci strategie těsné kontroly glykémie v našem podání. Další možnou limitací naší práce je chybějící dlouhodobé sledování pacientů, které jsme z logistických důvodů nebyli schopni zpracovat. Použití dvou různých protokolů na těsnou kontrolu glykémie teoreticky mohlo ovlivnit výsledek, ale nutno zdůraznit, že jsem používali v daný čas vždy pouze jeden protokol pro pacienty s obou intervenčních ramen studie, a tak procento pacientů léčených daným protokolem je srovnatelné v obou skupinách.

Na základě našich výsledků můžeme konstatovat, že zahájení těsné kontroly glykémie intenzivní inzulinovou terapií již v průběhu operačního výkonu snižuje výskyt pooperačních komplikací u nediabetiků po kardiochirurgickém výkonu a nemá zásadní vliv na pooperační morbiditu u diabetiků.

### **13.3 Diskuze-studie efektivity a bezpečnosti použití GLP-1 agonistů v rámci těsné kontroly glykémie v kardiochirurgii**

Naše výsledky potvrdily, že kontinuálně podávaný exenatid nitrožilní cestou zlepšuje perioperační kontrolu glykémie jak u diabetiků, tak i pacientů bez diagnózy diabetu během a po kardiochirurgickém výkonu. Dosažená efektivní kontrola glykémie není doprovázena riziky hypoglykémie ani jinými nežádoucími efekty. Na druhé straně se nám nepodařilo prokázat pozitivní efekt exenatidu na kontraktilitu myokardu ani jiné hemodynamické parametry s výjimkou pozitivního vlivu na spontánní srdeční aktivitu odrážející se v nižší potřebě dočasné kardiostimulace u pacientů s exenatidem. I přes pevnou pozici mezi v ambulantní péči používanými antidiabetiky jsou publikována pouze ojedinělá data o použití inkretinových přípravků ke kontrole glykémie v intenzivní péči. Několik menších studií spolu s nedávno publikovanou metaanalýzou ukazují kontinuálně podávané GLP-1 agonisty jako přípravky zlepšující glykemický profil a snižující potřebu podávaného inzulínu u pacientů v rámci chirurgické či obecné intenzivní péče. [94, 120-122] Podobně pak subkutánně podávaný exenatid snižuje exogenně podávaný inzulín u dětských nemocných s popáleninami. [123] V nedávno publikované nerandomizované studii s historickou kontrolou Abuandi a spol. poukazuje na podobnou efektivitu infúze exenatidu na snížení hyperglykémie u pacientů na koronární jednotce ve srovnání s intenzivní inzulínovou terapií jako kombinací inzulínu podávaného kontinuálně nitrožilně spolu se subkutánně podávanými bolusy inzulínu. [124]

Naše studie je první, která v rámci randomizovaného pokusu s kontrolní skupinou aplikovala exenatid jako aditivum k podávanému inzulínu a ukázala zlepšení kontroly glykémie jak ve smyslu průměrné glykémie, tak i délky času v cílovém glykemickém rozmezí (4,5 až 6,5 mmol/l). Výsledná průměrná glykémie dosažená ve skupině s exenatidem ( $6,4 \pm 0,5$  mmol/l) je srovnatelná s výslednou průměrnou glykemií

v intervenční skupině v dosud největší publikované randomizované studii NICE-SUGAR ( $6,4 \pm 1,0$  mmol/l).[2] I když zásadní odlišnosti v konstrukci těchto dvou studií nedovolují přímé srovnání (multicentrická vs v jednom centru, smíšená populace pacientů vs kardiochirurgičtí nemocní), stojí za zmínku skutečnost, že u pacientů ve skupině s exenatidem byl výsledný celkový čas v cílovém rozmezí významně delší oproti skupině s placebem ( $54,8 \pm 14,5$  vs.  $38,6 \pm 14,4$  %,  $p=0,001$  pro exenatid vs. pro placebo) a glykémie pacientů v intervenční skupině tak odpovídaly cílovému rozmezí více než polovinu doby trvání studie. Zajímavý je fakt, že z exenatidu více profitovali pacienti bez známé diagnózy diabetu, u nichž celkový čas v cílovém glykemickém rozmezí byl téměř 64 %. Toto zjištění odpovídá nedávným poznatkům ohledně většího benefitu konceptu těsné kontroly glykémie u nediabetiků v podmínkách kritického stavu v intenzivní péči ve srovnání s diabetiky.[25, 67]

Za hlavní faktor bránící širokému uplatnění intenzivní inzulínové terapie u kriticky nemocných je v současnosti považované riziko závažných hypoglykemií, které bylo ve velkých publikovaných studiích sdružené s vyšší mortalitou u pacientů s těsnou kontrolou glykémie[108, 125, 126]. V kontrastu s tímto zjištěním IIT spolu s podáváním exenatidem v naší studii nezvyšovala riziko hypoglykémie, naopak v intervenční skupině byla incidence hypoglykemií nižší a celkový čas pod cílovým glykemickým rozmezím kratší než v kontrolní skupině. Tyto výsledky odpovídají známým teoretickým předpokladům, že exenatid snižuje glykémii v případě hladiny glukózy v krvi pod normální fyziologickou hodnotou.[127] Můžeme říci, že zvýšená efektivita kontroly glykémie přidáním exenatidu k tradičně podávanému inzulínu není vykoupena nižší bezpečností v podobě vyššího výskytu hypoglykémie. Naopak tato kombinace je efektivnější a bezpečnější než podávání inzulínu jako jediného glykémii snižujícího preparátu.



Pozitivní kardiovaskulární výsledky GLP-1 agonistů na zvířecích modelech byly pouze částečně potvrzeny v humánních studiích. Ve dvou nerandomizovaných studiích parenterální kontinuální podávání GLP-1 zlepšilo ejekční frakci levé komory u pacientů s infarktem myokardu, stejně jako systolickou funkci levé komory u pacientů s chronickým srdečním selháním. [97, 128] Naopak ve studii pacientů po aorto-koronárním bypassu (CABG) podávání GLP-1 po dobu 48 hodin od operace nemělo žádný efekt na EF levé komory ani další hemodynamické parametry (srdeční frekvence, střední arteriální tlak, srdeční index) ačkoliv byla zaznamenána nižší potřeba podání inotropik a anitarytmik. [120]

V nedávno publikované studii infúze exenatidu nezlepšila EF levé komory u pacientů s akutním infarktem myokardu léčených perkutánní intervencí, ačkoliv exenatidu byl připisován pozitivní efekt na zmenšení infarktového ložiska.[129, 130]

V souhlasu s předchozími studiemi, ani naše výsledky neukazují žádné významné zlepšení systolické funkce levé komory po nitrožilním podání exenatidu u pacientů po kardiochirurgické operaci. Zvýšení ejekční frakce levé komory v obou skupinách pacientů zřejmě odpovídá pozitivnímu efektu chirurgické revaskularizace myokardu. A pokles systolické funkce pravé komory vyjádřený nižším TAPSE je pozorován u velké části kardiochirurgických pacientů již po otevření perikardu. V rozporu s nálezy dříve publikovaných prací jsme nezaznamenali nižší potřebu podání pozitivně inotropních léků u pacientů s exenatidem.[120, 121] Tento negativní výsledek může být dán malou velikostí našeho souboru, ale spíše odpovídá výsledkům v nedávno publikované experimentální práci, kde GLP-1 neovlivnil kontraktilitu kardiomyocytů in vitro.[131] Navíc, současné poznatky bourají koncept působení GLP-1 na myokard jako takový. Nedávno publikované studie s monoklonálními protilátkami proti GLP-1 receptoru prokazují přítomnost GLP-1 receptoru pouze v buňkách sinoatriálního (SA) uzlíku u primátů. [132] V tomto kontextu stojí za zmínku námi zjištěný fakt, že mírně chronotropní efekt exenatidu, daný zřejmě jeho

přímým působením na SA uzlík, vedl na jedné straně k nižší potřebě dočasné kardiostimulace, na straně druhé nevedl k významnému zvýšení srdeční frekvence oproti pacientům s placebem. Tyto výsledky jsou v souladu s dalšími nálezy ve studiích GLP-1 v kardiologii. [120, 121] Tento fakt může osvětlit i na první pohled rozdílné nálezy Nathansona a spol. ohledně exenatidem indukovaného zvýšení srdečního indexu u diabetiků 2. typu s chronickým srdečním selháním (LV EF  $\leq$  35 % u NYHA III - IV) daný převážně zvýšením srdeční frekvence bez významného efektu na kontraktilitu myokardu.[133] Nutno však podotknout, že ve studii Nathansona byl použit exenatid ve dvojnásobně vyšší dávce, oproti studii naší. Podobně jako v již publikovaných studiích s nitrožilně aplikovaným exenatidem jsme nezaznamenali žádné závažné nežádoucí účinky. U žádného pacienta v našem souboru jsme nebyli nuceni předčasně ukončit 72 hodin trvající infúzi exenatidu. Ve skupině s podaným exenatidem jsme u jednoho pacienta zaznamenali periprocedurální infarkt myokardu, avšak bez zřejmé souvislosti se studijní medikací a bez nutnosti přerušení infúze s exenatidem. Žádná další epizoda ischemie myokardu ať už na základě výsledků EKG či laboratorních nálezů (troponin I) nebyla napříč oběma skupinami zaznamenána. Poměrně nízký počet námi pozorovaných hypoglykemických příhod v naší studijní populaci byl vždy řešen standardním způsobem bez nutnosti přerušení infúze exenatidu. Absence jakýchkoliv gastrointestinálních nežádoucích účinků, často spojovaných se subkutánně podávaným exenatidem u diabetiků 2. typu, odpovídá podobným výsledkům práce Lønborga a spol. [129] a je zřejmě dán stálou hladinou nitrožilně kontinuálně podávaného exenatidu oproti oscilacím v plazmatických koncentracích při podání subkutánním, ač v nižší celkové dávce oproti našemu protokolu.

Ačkoliv byl soubor pacientů v naší pilotní studii poměrně malý, počet zařazených subjektů byl dostatečný pro detekci významných rozdílů z hlediska hlavního stanoveného cíle. Nicméně poměrně nízké zastoupení pacientů ženského pohlaví může do určité míry

snižovat přenositelnost našich zjištění na obecnou populaci. Podobně též nízký počet osob bez anamnézy diabetu limituje validitu závěrů vycházejících ze subanalýzy této podskupiny nemocných.

Celkově naše studie potvrdila, že kontinuální nitrožilní aplikace GLP-1 agonisty exenatidu jako doplněk k intenzivní inzulínové terapii zlepšuje kontrolu glykémie u pacientů po chirurgické revaskularizaci myokardu bez zvýšení rizika hypoglykémie a jiných dalších nežádoucích účinků. K případnému potvrzení příznivého vlivu exenatidu na mortalitu či morbiditu v populaci kriticky nemocných pacientů by byly potřebné studie s vyšším počtem zařazených subjektů.

## 14. Závěr

Pohled na kontrolu glykémie prošel za posledních 18 let extrémními výkyvy. Na straně jedné jsme byli svědky až fanatických snah o těsnou kontrolu glykémie prakticky u všech kriticky nemocných. Na straně druhé vidíme v posledních letech bezbřehé akceptování vysokých glykemií jako fylogeneticky budovaný nedotknutelný mechanismus přirozené obrany organismu. Při střizlivém zhodnocení všech poznatků jsou výhody kontroly glykémie u kriticky nemocných přes výhrady ohledně vyššího rizika hypoglykémie obecně přijímány. Nicméně, stále nejsou jednoznačně známa specifická cílová rozmezí glykémie u různých skupin pacientů. Právě individualizace cílových hodnot glykémie (diabetik versus nediabetik, chirurgičtí vs. nechirurgičtí pacienti atp.) je nezbytným krokem v racionální implementaci kontroly glykémie u kriticky nemocných. V naší práci jsme si stanovili 3 cíle, které se nám podařilo splnit.

Prvním cílem bylo zjistit, zda použitý protokol kontroly glykémie má nejen očekávaný vliv na její efektivní a přesné řízení, ale i na bezpečnost z hlediska minimalizace rizika výskytu hypoglykémie. Na základě našich vlastních výsledků a zkušeností, můžeme tvrdit, že použití specifického protokolu kontroly glykémie má vliv na výslednou kvalitu a bezpečnost konceptu kontroly glykémie.

Druhým cílem byl zjistit optimální načasování zahájení glykemické kontroly, tj. zda je, z hlediska klinického průběhu, výhodnější zahájit těsnou kontrolu glykémie již během kardiochirurgického výkonu nebo začít s glykemickou kontrolou až na pooperačním oddělení a relativně krátké období operace, byť hlavního stresového inzultu, vynechat. Nové technologie měření glykémie a počítačově řízené algoritmy dávkování inzulinu dávají naději na bezpečnější aplikaci konceptu těsné kontroly glykémie v prostředí intenzivní péče. Dle výsledků naší studie je z hlediska morbidit pacientů po kardiochirurgické operaci

výhodnější zahájit těsnou kontrolu glykémie již v průběhu operace, a to především u pacientů bez předchozí anamnézy diabetu.

Konečně, posledním naším cílem bylo zjistit, zda vedle inzulínu nitrožilně podávaného podle vybraného protokolu existuje bezpečnější alternativa kontroly glykémie a zda je možné ji použít-vzhledem ke specifickému ovlivnění hemodynamiky-u kardiochirurgických pacientů. Po provedení pilotního projektu s použitím GLP-1 agonistů se zdá, že použití těchto preparátů je vhodným doplňkem k inzulínu z hlediska efektivity i bezpečnosti kontroly glykémie. Dle našich výsledků GLP-1 agonisté svým specifickým mechanismem účinku minimalizují riziko hypoglykémie u kriticky nemocných a jejich použití v kombinaci s inzulínem se jeví jako velmi nadějná možnost bezpečné kontroly glykémie u kriticky nemocných pacientů.

## 15. Literatura

1. van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, Verwaest C, Bruyninckx F, Schetz M, Vlasselaers D, Ferdinande P, Lauwers P, Bouillon R: **Intensive insulin therapy in critically ill patients.** *N Engl J Med* 2001, **345**(19):1359-1367.
2. Finfer S, Chittock DR, Su SY, Blair D, Foster D, Dhingra V, Bellomo R, Cook D, Dodek P, Henderson WR *et al*: **Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients.** *N Engl J Med* 2009, **360**(13):1283-1297.
3. Lena D, Kalfon P, Preiser JC, Ichai C: **Glycemic control in the intensive care unit and during the postoperative period.** *Anesthesiology* 2011, **114**(2):438-444.
4. Shepherd PR, Kahn BB: **Glucose transporters and insulin action--implications for insulin resistance and diabetes mellitus.** *N Engl J Med* 1999, **341**(4):248-257.
5. Dungan KM, Braithwaite SS, Preiser JC: **Stress hyperglycaemia.** *Lancet* 2009, **373**(9677):1798-1807.
6. Bagry HS, Raghavendran S, Carli F: **Metabolic syndrome and insulin resistance: perioperative considerations.** *Anesthesiology* 2008, **108**(3):506-523.
7. Sicardi Salomón Z, Rodhe P, Hahn RG: **Progressive decrease in glucose clearance during surgery.** *Acta Anaesthesiol Scand* 2006, **50**(7):848-854.
8. Sato H, Carvalho G, Sato T, Lattermann R, Matsukawa T, Schricker T: **The association of preoperative glycemic control, intraoperative insulin sensitivity, and outcomes after cardiac surgery.** *J Clin Endocrinol Metab* 2010, **95**(9):4338-4344.
9. Lohsiriwat V, Pongsanguansuk W, Lertakyamanee N, Lohsiriwat D: **Impact of metabolic syndrome on the short-term outcomes of colorectal cancer surgery.** *Dis Colon Rectum* 2010, **53**(2):186-191.
10. Wang ZG, Wang Q, Wang WJ, Qin HL: **Randomized clinical trial to compare the effects of preoperative oral carbohydrate versus placebo on insulin resistance after colorectal surgery.** *Br J Surg* 2010, **97**(3):317-327.
11. Korusić A, Hauptman A, Brundula A, Duzel V, Husedzinović I, Horić M, Gasparović S, Salamon T: **Perioperative management with glucose solution and insulin.** *Coll Antropol* 2009, **33**(2):653-657.
12. Moghissi ES, Korytkowski MT, DiNardo M, Einhorn D, Hellman R, Hirsch IB, Inzucchi SE, Ismail-Beigi F, Kirkman MS, Umpierrez GE *et al*: **American Association of Clinical Endocrinologists and American Diabetes Association consensus statement on inpatient glycemic control.** *Endocr Pract* 2009, **15**(4):353-369.
13. Tanaka K, Kawano T, Tomino T, Kawano H, Okada T, Oshita S, Takahashi A, Nakaya Y: **Mechanisms of impaired glucose tolerance and insulin secretion during isoflurane anesthesia.** *Anesthesiology* 2009, **111**(5):1044-1051.
14. Clement S, Braithwaite SS, Magee MF, Ahmann A, Smith EP, Schafer RG, Hirsch IB, Hirsh IB, Committee ADADiHW: **Management of diabetes and hyperglycemia in hospitals.** *Diabetes Care* 2004, **27**(2):553-591.
15. Amour J, Brzezinska AK, Jager Z, Sullivan C, Weihrauch D, Du J, Vladic N, Shi Y, Warltier DC, Pratt PF *et al*: **Hyperglycemia adversely modulates endothelial nitric oxide synthase during anesthetic preconditioning through tetrahydrobiopterin- and heat shock protein 90-mediated mechanisms.** *Anesthesiology* 2010, **112**(3):576-585.
16. Langouche L, Vanhorebeek I, Vlasselaers D, Vander Perre S, Wouters PJ, Skogstrand K, Hansen TK, Van den Berghe G: **Intensive insulin therapy protects the endothelium of critically ill patients.** *J Clin Invest* 2005, **115**(8):2277-2286.
17. Vanhorebeek I, De Vos R, Mesotten D, Wouters PJ, De Wolf-Peeters C, Van den Berghe G: **Protection of hepatocyte mitochondrial ultrastructure and function by strict blood glucose control with insulin in critically ill patients.** *Lancet* 2005, **365**(9453):53-59.

18. Vanhorebeek I, Gunst J, Ellger B, Boussemaere M, Lerut E, Debaveye Y, Rabbani N, Thornalley PJ, Schetz M, Van den Berghe G: **Hyperglycemic kidney damage in an animal model of prolonged critical illness.** *Kidney Int* 2009, **76**(5):512-520.
19. van Niekerk G, Davis T, Engelbrecht AM: **Hyperglycaemia in critically ill patients: the immune system's sweet tooth.** *Crit Care* 2017, **21**(1):202.
20. Mahmoodpoor A, Hamishehkar H, Beigmohammadi M, Sanaie S, Shadvar K, Soleimanpour H, Rahimi A, Safari S: **Predisposing Factors for Hypoglycemia and Its Relation With Mortality in Critically Ill Patients Undergoing Insulin Therapy in an Intensive Care Unit.** *Anesth Pain Med* 2016, **6**(1):e33849.
21. Johnston LE, Kirby JL, Downs EA, LaPar DJ, Ghanta RK, Ailawadi G, Kozower BD, Kron IL, McCall AL, Isbell JM *et al*: **Postoperative Hypoglycemia Is Associated With Worse Outcomes After Cardiac Operations.** *Ann Thorac Surg* 2017, **103**(2):526-532.
22. Yamada T, Shojima N, Noma H, Yamauchi T, Kadowaki T: **Glycemic control, mortality, and hypoglycemia in critically ill patients: a systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials.** *Intensive Care Med* 2017, **43**(1):1-15.
23. Finfer S, Liu B, Chittock DR, Norton R, Myburgh JA, McArthur C, Mitchell I, Foster D, Dhingra V, Henderson WR *et al*: **Hypoglycemia and risk of death in critically ill patients.** *N Engl J Med* 2012, **367**(12):1108-1118.
24. Egi M, Bellomo R, Stachowski E, French CJ, Hart GK, Taori G, Hegarty C, Bailey M: **Hypoglycemia and outcome in critically ill patients.** *Mayo Clin Proc* 2010, **85**(3):217-224.
25. Falciglia M, Freyberg RW, Almenoff PL, D'Alessio DA, Render ML: **Hyperglycemia-related mortality in critically ill patients varies with admission diagnosis.** *Crit Care Med* 2009, **37**(12):3001-3009.
26. Krinsley JS: **Association between hyperglycemia and increased hospital mortality in a heterogeneous population of critically ill patients.** *Mayo Clin Proc* 2003, **78**(12):1471-1478.
27. Krinsley JS: **Effect of an intensive glucose management protocol on the mortality of critically ill adult patients.** *Mayo Clin Proc* 2004, **79**(8):992-1000.
28. Finney SJ, Zekveld C, Elia A, Evans TW: **Glucose control and mortality in critically ill patients.** *JAMA* 2003, **290**(15):2041-2047.
29. Furnary AP, Wu Y: **Eliminating the diabetic disadvantage: the Portland Diabetic Project.** *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 2006, **18**(4):302-308.
30. Ouattara A, Lecomte P, Le Manach Y, Landi M, Jacqueminet S, Platonov I, Bonnet N, Riou B, Coriat P: **Poor intraoperative blood glucose control is associated with a worsened hospital outcome after cardiac surgery in diabetic patients.** *Anesthesiology* 2005, **103**(4):687-694.
31. D'Alessandro C, Leprince P, Golmard JL, Ouattara A, Aubert S, Pavie A, Gandjbakhch I, Bonnet N: **Strict glycemic control reduces EuroSCORE expected mortality in diabetic patients undergoing myocardial revascularization.** *J Thorac Cardiovasc Surg* 2007, **134**(1):29-37.
32. Thiele RH, Pouratian N, Zuo Z, Scalzo DC, Dobbs HA, Dumont AS, Kassell NF, Nemergut EC: **Strict glucose control does not affect mortality after aneurysmal subarachnoid hemorrhage.** *Anesthesiology* 2009, **110**(3):603-610.
33. Van den Berghe G, Wilmer A, Hermans G, Meersseman W, Wouters PJ, Milants I, Van Wijngaerden E, Bobbaers H, Bouillon R: **Intensive insulin therapy in the medical ICU.** *N Engl J Med* 2006, **354**(5):449-461.
34. Soop M, Nygren J, Thorell A, Ljungqvist O: **Stress-induced insulin resistance: recent developments.** *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2007, **10**(2):181-186.
35. Zimmerman CR, Mlynarek ME, Jordan JA, Rajda CA, Horst HM: **An insulin infusion protocol in critically ill cardiothoracic surgery patients.** *Ann Pharmacother* 2004, **38**(7-8):1123-1129.

36. Arabi YM, Dabbagh OC, Tamim HM, Al-Shimemeri AA, Memish ZA, Haddad SH, Syed SJ, Giridhar HR, Rishu AH, Al-Daker MO *et al*: **Intensive versus conventional insulin therapy: a randomized controlled trial in medical and surgical critically ill patients.** *Crit Care Med* 2008, **36**(12):3190-3197.
37. Brunkhorst FM, Engel C, Bloos F, Meier-Hellmann A, Ragaller M, Weiler N, Moerer O, Gruendling M, Oppert M, Grond S *et al*: **Intensive insulin therapy and pentastarch resuscitation in severe sepsis.** *N Engl J Med* 2008, **358**(2):125-139.
38. De La Rosa GeC, Donado JH, Restrepo AH, Quintero AM, González LG, Saldarriaga NE, Bedoya M, Toro JM, Velásquez JB, Valencia JC *et al*: **Strict glycaemic control in patients hospitalised in a mixed medical and surgical intensive care unit: a randomised clinical trial.** *Crit Care* 2008, **12**(5):R120.
39. Preiser JC, Devos P, Ruiz-Santana S, Mélot C, Annane D, Groeneveld J, Iapichino G, Leverve X, Nitenberg G, Singer P *et al*: **A prospective randomised multi-centre controlled trial on tight glucose control by intensive insulin therapy in adult intensive care units: the Glucontrol study.** *Intensive Care Med* 2009, **35**(10):1738-1748.
40. Annane D, Cariou A, Maxime V, Azoulay E, D'honneur G, Timsit JF, Cohen Y, Wolf M, Fartoukh M, Adrie C *et al*: **Corticosteroid treatment and intensive insulin therapy for septic shock in adults: a randomized controlled trial.** *JAMA* 2010, **303**(4):341-348.
41. Griesdale DE, de Souza RJ, van Dam RM, Heyland DK, Cook DJ, Malhotra A, Dhaliwal R, Henderson WR, Chittock DR, Finfer S *et al*: **Intensive insulin therapy and mortality among critically ill patients: a meta-analysis including NICE-SUGAR study data.** *CMAJ* 2009, **180**(8):821-827.
42. Marik PE, Preiser JC: **Toward understanding tight glycemic control in the ICU: a systematic review and metaanalysis.** *Chest* 2010, **137**(3):544-551.
43. Zhao Y, Wu Y, Xiang B: **Tight glycemic control in critically ill pediatric patients: A meta-analysis and systematic review of randomized controlled trials.** *Pediatr Res* 2017.
44. Treggiari MM, Karir V, Yanez ND, Weiss NS, Daniel S, Deem SA: **Intensive insulin therapy and mortality in critically ill patients.** *Crit Care* 2008, **12**(1):R29.
45. Turchin A, Matheny ME, Shubina M, Scanlon JV, Greenwood B, Pendergrass ML: **Hypoglycemia and clinical outcomes in patients with diabetes hospitalized in the general ward.** *Diabetes Care* 2009, **32**(7):1153-1157.
46. Devos P, Preiser JC: **Is it time for implementation of tight glycaemia control by intensive insulin therapy in every ICU?** *Crit Care* 2006, **10**(2):130.
47. Haluzik M, Mraz M, Kopecky P, Lips M, Svacina S: **Glucose control in the ICU: is there a time for more ambitious targets again?** In: *J Diabetes Sci Technol*. vol. 8. United States: 2014 Diabetes Technology Society.; 2014: 652-657.
48. Krinsley JS: **Glycemic variability: a strong independent predictor of mortality in critically ill patients.** *Crit Care Med* 2008, **36**(11):3008-3013.
49. Braithwaite SS: **Glycemic variability in hospitalized patients: choosing metrics while awaiting the evidence.** *Curr Diab Rep* 2013, **13**(1):138-154.
50. Meyfroidt G, Keenan DM, Wang X, Wouters PJ, Veldhuis JD, Van den Berghe G: **Dynamic characteristics of blood glucose time series during the course of critical illness: effects of intensive insulin therapy and relative association with mortality.** *Crit Care Med* 2010, **38**(4):1021-1029.
51. Farrokhi F, Chandra P, Smiley D, Pasquel FJ, Peng L, Newton CA, Umpierrez GE: **Glucose variability is an independent predictor of mortality in hospitalized patients treated with total parenteral nutrition.** *Endocr Pract* 2014, **20**(1):41-45.
52. Lanspa MJ, Dickerson J, Morris AH, Orme JF, Holmen J, Hirshberg EL: **Coefficient of glucose variation is independently associated with mortality in critically ill patients receiving intravenous insulin.** *Crit Care* 2014, **18**(2):R86.
53. Egi M, Bellomo R: **Reducing glycemic variability in intensive care unit patients: a new therapeutic target?** *J Diabetes Sci Technol* 2009, **3**(6):1302-1308.



54. Monnier L, Mas E, Ginet C, Michel F, Villon L, Cristol JP, Colette C: **Activation of oxidative stress by acute glucose fluctuations compared with sustained chronic hyperglycemia in patients with type 2 diabetes.** *JAMA* 2006, **295**(14):1681-1687.
55. Krinsley JS: **Glycemic control in the critically ill: What have we learned since NICE-SUGAR?** *Hosp Pract (1995)* 2015, **43**(3):191-197.
56. Signal M, Le Compte A, Shaw GM, Chase JG: **Glycemic levels in critically ill patients: are normoglycemia and low variability associated with improved outcomes?** *J Diabetes Sci Technol* 2012, **6**(5):1030-1037.
57. Omar AS, Salama A, Allam M, Elgohary Y, Mohammed S, Tuli AK, Singh R: **Association of time in blood glucose range with outcomes following cardiac surgery.** *BMC Anesthesiol* 2015, **15**:14.
58. Krinsley JS, Preiser JC: **Time in blood glucose range 70 to 140 mg/dl >80% is strongly associated with increased survival in non-diabetic critically ill adults.** *Crit Care* 2015, **19**:179.
59. Kar P, Plummer MP, Bellomo R, Jenkins AJ, Januszewski AS, Chapman MJ, Jones KL, Horowitz M, Deane AM: **Liberal Glycemic Control in Critically Ill Patients With Type 2 Diabetes: An Exploratory Study.** *Crit Care Med* 2016, **44**(9):1695-1703.
60. Egi M, Bellomo R, Stachowski E, French CJ, Hart GK, Taori G, Hegarty C, Bailey M: **The interaction of chronic and acute glycemia with mortality in critically ill patients with diabetes.** *Crit Care Med* 2011, **39**(1):105-111.
61. Ghesquière B, Wong BW, Kuchnio A, Carmeliet P: **Metabolism of stromal and immune cells in health and disease.** *Nature* 2014, **511**(7508):167-176.
62. Vanhorebeek I, Van den Berghe G: **Diabetes of injury: novel insights.** *Endocrinol Metab Clin North Am* 2006, **35**(4):859-872, x.
63. Marik PE, Bellomo R: **Stress hyperglycemia: an essential survival response!** *Crit Care* 2013, **17**(2):305.
64. Umpierrez GE, Isaacs SD, Bazargan N, You X, Thaler LM, Kitabchi AE: **Hyperglycemia: an independent marker of in-hospital mortality in patients with undiagnosed diabetes.** *J Clin Endocrinol Metab* 2002, **87**(3):978-982.
65. Rady MY, Johnson DJ, Patel BM, Larson JS, Helmers RA: **Influence of individual characteristics on outcome of glycemic control in intensive care unit patients with or without diabetes mellitus.** *Mayo Clin Proc* 2005, **80**(12):1558-1567.
66. Egi M, Bellomo R, Stachowski E, French CJ, Hart GK, Hegarty C, Bailey M: **Blood glucose concentration and outcome of critical illness: the impact of diabetes.** *Crit Care Med* 2008, **36**(8):2249-2255.
67. Umpierrez G, Cardona S, Pasquel F, Jacobs S, Peng L, Unigwe M, Newton CA, Smiley-Byrd D, Vellanki P, Halkos M *et al*: **Randomized Controlled Trial of Intensive Versus Conservative Glucose Control in Patients Undergoing Coronary Artery Bypass Graft Surgery: GLUCO-CABG Trial.** *Diabetes care* 2015, **38**(9):1665-1672.
68. Bláha J, Mráz M, Kopecký P, Stříteský M, Lipš M, Matias M, Kunstýř J, Pořízka M, Kotulák T, Kolníková I *et al*: **Perioperative Tight Glucose Control Reduces Postoperative Adverse Events in Nondiabetic Cardiac Surgery Patients.** *J Clin Endocrinol Metab* 2015, **100**(8):3081-3089.
69. Aramendi I, Burghi G, Manzanares W: **Dysglycemia in the critically ill patient: current evidence and future perspectives.** *Rev Bras Ter Intensiva* 2017, **29**(3):364-372.
70. Plummer MP, Notkina N, Timofeev I, Hutchinson PJ, Finnis ME, Gupta AK: **Cerebral metabolic effects of strict versus conventional glycaemic targets following severe traumatic brain injury.** *Crit Care* 2018, **22**(1):16.
71. Hermanides J, Plummer MP, Finnis M, Deane AM, Coles JP, Menon DK: **Glycaemic control targets after traumatic brain injury: a systematic review and meta-analysis.** *Crit Care* 2018, **22**(1):11.

72. Finfer S, Chittock D, Li Y, Foster D, Dhingra V, Bellomo R, Cook D, Dodek P, Hebert P, Henderson W *et al*: **Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients with traumatic brain injury: long-term follow-up of a subgroup of patients from the NICE-SUGAR study.** *Intensive Care Med* 2015, **41**(6):1037-1047.
73. Juneja R, Roudebush CP, Nasraway SA, Golas AA, Jacobi J, Carroll J, Nelson D, Abad VJ, Flanders SJ: **Computerized intensive insulin dosing can mitigate hypoglycemia and achieve tight glycemic control when glucose measurement is performed frequently and on time.** *Crit Care* 2009, **13**(5):R163.
74. Blaha J, Kopecky P, Matias M, Hovorka R, Kunstyr J, Kotulak T, Lips M, Rubes D, Stritesky M, Lindner J *et al*: **Comparison of three protocols for tight glycemic control in cardiac surgery patients.** *Diabetes care* 2009, **32**(5):757-761.
75. Rattan R, Nasraway SA: **The future is now: software-guided intensive insulin therapy in the critically ill.** *J Diabetes Sci Technol* 2013, **7**(2):548-554.
76. Davidson PC, Steed RD, Bode BW: **Glucomanager: a computer-directed intravenous insulin system shown to be safe, simple, and effective in 120,618 h of operation.** *Diabetes Care* 2005, **28**(10):2418-2423.
77. Saager L, Collins GL, Burnside B, Tymkew H, Zhang L, Jacobsohn E, Avidan M: **A randomized study in diabetic patients undergoing cardiac surgery comparing computer-guided glucose management with a standard sliding scale protocol.** *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2008, **22**(3):377-382.
78. Cordingley JJ, Vlasselaers D, Dormand NC, Wouters PJ, Squire SD, Chassin LJ, Wilinska ME, Morgan CJ, Hovorka R, Van den Berghe G: **Intensive insulin therapy: enhanced Model Predictive Control algorithm versus standard care.** *Intensive Care Med* 2009, **35**(1):123-128.
79. Juneja R, Roudebush C, Kumar N, Macy A, Golas A, Wall D, Wolverton C, Nelson D, Carroll J, Flanders SJ: **Utilization of a computerized intravenous insulin infusion program to control blood glucose in the intensive care unit.** *Diabetes Technol Ther* 2007, **9**(3):232-240.
80. Rabinovich M, Grahl J, Durr E, Gayed R, Chester K, McFarland R, McLean B: **Risk of Hypoglycemia During Insulin Infusion Directed by Paper Protocol Versus Electronic Glycemic Management System in Critically Ill Patients at a Large Academic Medical Center.** *J Diabetes Sci Technol* 2018, **12**(1):47-52.
81. Dubois J, Van Herpe T, van Hooijdonk RT, Wouters R, Coart D, Wouters P, Van Assche A, Veraghtert G, De Moor B, Wauters J *et al*: **Software-guided versus nurse-directed blood glucose control in critically ill patients: the LOGIC-2 multicenter randomized controlled clinical trial.** *Crit Care* 2017, **21**(1):212.
82. Ellmerer M, Haluzik M, Blaha J, Kremen J, Svacina S, Toller W, Mader J, Schaupp L, Plank J, Pieber T: **Clinical evaluation of alternative-site glucose measurements in patients after major cardiac surgery.** *Diabetes Care* 2006, **29**(6):1275-1281.
83. Rijkenberg S, van Steen SC, DeVries JH, van der Voort PHJ: **Accuracy and reliability of a subcutaneous continuous glucose monitoring device in critically ill patients.** *J Clin Monit Comput* 2017.
84. Wollersheim T, Engelhardt LJ, Pachulla J, Moergeli R, Koch S, Spies C, Hiesmayr M, Weber-Carstens S: **Accuracy, reliability, feasibility and nurse acceptance of a subcutaneous continuous glucose management system in critically ill patients: a prospective clinical trial.** *Ann Intensive Care* 2016, **6**(1):70.
85. Li X, Ma Y, Chen T, Tang J, Ma X: **Bedside Blood Glucose Monitoring in Critically Ill Patients: Comparison Between Arterial and Capillary Glucose.** *Am J Med Sci* 2017, **354**(5):458-461.
86. Bochicchio GV, Nasraway S, Moore L, Furnary A, Nohra E, Bochicchio K: **Results of a multicenter prospective pivotal trial of the first inline continuous glucose monitor in critically ill patients.** *J Trauma Acute Care Surg* 2017, **82**(6):1049-1054.

87. Blixt C, Rooyackers O, Isaksson B, Wernerman J: **Continuous on-line glucose measurement by microdialysis in a central vein. A pilot study.** *Crit Care* 2013, **17**(3):R87.
88. Leelarathna L, English SW, Thabit H, Caldwell K, Allen JM, Kumareswaran K, Wilinska ME, Nodale M, Mangat J, Evans ML *et al*: **Feasibility of fully automated closed-loop glucose control using continuous subcutaneous glucose measurements in critical illness: a randomized controlled trial.** *Crit Care* 2013, **17**(4):R159.
89. Bayliss WM, Starling EH: **The mechanism of pancreatic secretion.** *J Physiol* 1902, **28**(5):325-353.
90. Plummer MP, Chapman MJ, Horowitz M, Deane AM: **Incretins and the intensivist: what are they and what does an intensivist need to know about them?** *Crit Care* 2014, **18**(2):205.
91. Deane A, Chapman MJ, Fraser RJ, Horowitz M: **Bench-to-bedside review: the gut as an endocrine organ in the critically ill.** *Crit Care* 2010, **14**(5):228.
92. Schirra J, Katschinski M, Weidmann C, Schäfer T, Wank U, Arnold R, Göke B: **Gastric emptying and release of incretin hormones after glucose ingestion in humans.** *J Clin Invest* 1996, **97**(1):92-103.
93. Parker HE, Wallis K, le Roux CW, Wong KY, Reimann F, Gribble FM: **Molecular mechanisms underlying bile acid-stimulated glucagon-like peptide-1 secretion.** *Br J Pharmacol* 2012, **165**(2):414-423.
94. Pinelli NR, Jones MC, Monday LM, Smith Z, Rhoney DH: **Exogenous glucagon-like peptide-1 for hyperglycemia in critically ill patients.** *Ann Pharmacother* 2012, **46**(1):124-129.
95. Meier JJ, Weyhe D, Michaely M, Senkal M, Zumbel V, Nauck MA, Holst JJ, Schmidt WE, Gallwitz B: **Intravenous glucagon-like peptide 1 normalizes blood glucose after major surgery in patients with type 2 diabetes.** *Crit Care Med* 2004, **32**(3):848-851.
96. Müssig K, Oncü A, Lindauer P, Heininger A, Aebert H, Unertl K, Ziemer G, Häring HU, Holst JJ, Gallwitz B: **Effects of intravenous glucagon-like peptide-1 on glucose control and hemodynamics after coronary artery bypass surgery in patients with type 2 diabetes.** *Am J Cardiol* 2008, **102**(5):646-647.
97. Nikolaidis LA, Mankad S, Sokos GG, Miske G, Shah A, Elahi D, Shannon RP: **Effects of glucagon-like peptide-1 in patients with acute myocardial infarction and left ventricular dysfunction after successful reperfusion.** *Circulation* 2004, **109**(8):962-965.
98. Deane AM, Chapman MJ, Fraser RJ, Burgstad CM, Besanko LK, Horowitz M: **The effect of exogenous glucagon-like peptide-1 on the glycaemic response to small intestinal nutrient in the critically ill: a randomised double-blind placebo-controlled cross over study.** *Crit Care* 2009, **13**(3):R67.
99. Goldberg PA, Siegel MD, Sherwin RS, Halickman JJ, Lee M, Bailey VA, Lee SL, Dziura JD, Inzucchi SE: **Implementation of a safe and effective insulin infusion protocol in a medical intensive care unit.** *Diabetes Care* 2004, **27**(2):461-467.
100. Kanji S, Singh A, Tierney M, Meggison H, McIntyre L, Hebert PC: **Standardization of intravenous insulin therapy improves the efficiency and safety of blood glucose control in critically ill adults.** *Intensive Care Med* 2004, **30**(5):804-810.
101. Aragon D: **Evaluation of nursing work effort and perceptions about blood glucose testing in tight glycemic control.** *Am J Crit Care* 2006, **15**(4):370-377.
102. Hovorka R, Kremen J, Blaha J, Matias M, Anderlova K, Bosanska L, Roubicek T, Wilinska ME, Chassin LJ, Svacina S *et al*: **Blood glucose control by a model predictive control algorithm with variable sampling rate versus a routine glucose management protocol in cardiac surgery patients: a randomized controlled trial.** *J Clin Endocrinol Metab* 2007, **92**(8):2960-2964.
103. Pachler C, Plank J, Weinhandl H, Chassin LJ, Wilinska ME, Kulnik R, Kaufmann P, Smolle KH, Pilger E, Pieber TR *et al*: **Tight glycaemic control by an automated algorithm with time-variant sampling in medical ICU patients.** *Intensive Care Med* 2008, **34**(7):1224-1230.

104. Plank J, Blaha J, Cordingley J, Wilinska ME, Chassin LJ, Morgan C, Squire S, Haluzik M, Kremen J, Svacina S *et al*: **Multicentric, randomized, controlled trial to evaluate blood glucose control by the model predictive control algorithm versus routine glucose management protocols in intensive care unit patients.** *Diabetes Care* 2006, **29**(2):271-276.
105. Laver S, Preston S, Turner D, McKinstry C, Padkin A: **Implementing intensive insulin therapy: development and audit of the Bath insulin protocol.** *Anaesth Intensive Care* 2004, **32**(3):311-316.
106. **Holm-Bonferroni sequential correction: An EXCEL calculator (1.1) [Microsoft Excel workbook].** [[https://www.researchgate.net/publication/236969037\\_Holm-Bonferroni\\_Sequential\\_Correction\\_An\\_EXCEL\\_Calculator](https://www.researchgate.net/publication/236969037_Holm-Bonferroni_Sequential_Correction_An_EXCEL_Calculator)]
107. Lacherade JC, Outin H, De Jonghe B: **Insulin and pentastarch for severe sepsis.** *N Engl J Med* 2008, **358**(19):2071-2072; author reply 2074-2075.
108. Brunkhorst FM, Engel C, Bloos F, Meier-Hellmann A, Ragaller M, Weiler N, Moerer O, Gruendling M, Oppert M, Grond S *et al*: **Intensive Insulin Therapy and Pentastarch Resuscitation in Severe Sepsis.** *New England Journal of Medicine* 2008, **358**(2):125-139.
109. van Hooijdonk RT, Mesotten D, Krinsley JS, Schultz MJ: **Sweet Spot: Glucose Control in the Intensive Care Unit.** *Semin Respir Crit Care Med* 2016, **37**(1):57-67.
110. Doenst T, Wijeyesundera D, Karkouti K, Zechner C, Maganti M, Rao V, Borger MA: **Hyperglycemia during cardiopulmonary bypass is an independent risk factor for mortality in patients undergoing cardiac surgery.** *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005, **130**(4):1144.
111. Gandhi GY, Nuttall GA, Abel MD, Mullany CJ, Schaff HV, Williams BA, Schrader LM, Rizza RA, McMahon MM: **Intraoperative hyperglycemia and perioperative outcomes in cardiac surgery patients.** *Mayo Clin Proc* 2005, **80**(7):862-866.
112. Lazar HL, Chipkin SR, Fitzgerald CA, Bao Y, Cabral H, Apstein CS: **Tight glycemic control in diabetic coronary artery bypass graft patients improves perioperative outcomes and decreases recurrent ischemic events.** *Circulation* 2004, **109**(12):1497-1502.
113. Koskenkari JK, Kaukoranta PK, Kiviluoma KT, Raatikainen MJ, Ohtonen PP, Ala-Kokko TI: **Metabolic and hemodynamic effects of high-dose insulin treatment in aortic valve and coronary surgery.** *Ann Thorac Surg* 2005, **80**(2):511-517.
114. Dandona P, Aljada A, Mohanty P, Ghanim H, Hamouda W, Assian E, Ahmad S: **Insulin inhibits intranuclear nuclear factor kappaB and stimulates IkappaB in mononuclear cells in obese subjects: evidence for an anti-inflammatory effect?** *J Clin Endocrinol Metab* 2001, **86**(7):3257-3265.
115. Akhtar S, Barash PG, Inzucchi SE: **Scientific principles and clinical implications of perioperative glucose regulation and control.** *Anesth Analg* 2010, **110**(2):478-497.
116. Donatelli F, Cavagna P, Di Dedda G, Catenacci A, Di Nicola M, Lorini L, Fumagalli R, Carli F: **Correlation between pre-operative metabolic syndrome and persistent blood glucose elevation during cardiac surgery in non-diabetic patients.** *Acta Anaesthesiol Scand* 2008, **52**(8):1103-1110.
117. Van den Berghe G, Wouters PJ, Bouillon R, Weekers F, Verwaest C, Schetz M, Vlasselaers D, Ferdinande P, Lauwers P: **Outcome benefit of intensive insulin therapy in the critically ill: Insulin dose versus glycemic control.** *Crit Care Med* 2003, **31**(2):359-366.
118. Van den Berghe G, Wilmer A, Milants I, Wouters PJ, Bouckaert B, Bruyninckx F, Bouillon R, Schetz M: **Intensive insulin therapy in mixed medical/surgical intensive care units: benefit versus harm.** *Diabetes* 2006, **55**(11):3151-3159.
119. Haga KK, McClymont KL, Clarke S, Grounds RS, Ng KY, Glyde DW, Loveless RJ, Carter GH, Alston RP: **The effect of tight glycaemic control, during and after cardiac surgery, on patient mortality and morbidity: A systematic review and meta-analysis.** *J Cardiothorac Surg* 2011, **6**:3.

120. Sokos GG, Bolukoglu H, German J, Hentosz T, Magovern GJ, Jr., Maher TD, Dean DA, Bailey SH, Marrone G, Benckart DH *et al*: **Effect of glucagon-like peptide-1 (GLP-1) on glycemic control and left ventricular function in patients undergoing coronary artery bypass grafting.** *The American journal of cardiology* 2007, **100**(5):824-829.
121. Müssig K, Öncü A, Lindauer P, Heininger A, Aeber H, Unertl K, Ziemer G, Häring H-U, Gallwitz B, Holst JJ: **Effects of Intravenous Glucagon-Like Peptide-1 on Glucose Control and Hemodynamics After Coronary Artery Bypass Surgery in Patients With Type 2 Diabetes.** *American Journal of Cardiology* 2008, **102**(5):646-647.
122. Deane AM, Summers MJ, Zaknic AV, Chapman MJ, Fraser RJ, Di Bartolomeo AE, Wishart JM, Horowitz M: **Exogenous glucagon-like peptide-1 attenuates the glycaemic response to postpyloric nutrient infusion in critically ill patients with type-2 diabetes.** *Critical care (London, England)* 2011, **15**(1):R35.
123. Mecott GA, Herndon DN, Kulp GA, Brooks NC, Al-Mousawi AM, Kraft R, Rivero HG, Williams FN, Branski LK, Jeschke MG: **The use of exenatide in severely burned pediatric patients.** *Critical care (London, England)* 2010, **14**(4):R153.
124. Abuannadi M, Kosiborod M, Riggs L, House J, Hamburg M, Kennedy K, Marso S: **Management of Hyperglycemia With the Administration of Intravenous Exenatide to Patients in the Cardiac Intensive Care Unit.** *Endocrine Practice* 2013, **19**(1):81-90.
125. Finfer S, Chittock DR, Su SY, Blair D, Foster D, Dhingra V, Bellomo R, Cook D, Dodek P, Henderson WR *et al*: **Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients.** *The New England journal of medicine* 2009, **360**(13):1283-1297.
126. Preiser JC, Devos P, Ruiz-Santana S, Melot C, Annane D, Groeneveld J, Iapichino G, Leverve X, Nitenberg G, Singer P *et al*: **A prospective randomised multi-centre controlled trial on tight glucose control by intensive insulin therapy in adult intensive care units: the Glucontrol study.** *Intensive care medicine* 2009, **35**(10):1738-1748.
127. Hansen KB, Knop FK, Holst JJ, Vilsbøll T: **Treatment of type 2 diabetes with glucagon-like peptide-1 receptor agonists.** *International Journal of Clinical Practice* 2009, **63**(8):1154-1160.
128. Sokos GG, Nikolaidis LA, Mankad S, Elahi D, Shannon RP: **Glucagon-like peptide-1 infusion improves left ventricular ejection fraction and functional status in patients with chronic heart failure.** *Journal of cardiac failure* 2006, **12**(9):694-699.
129. Lonborg J, Vejlsstrup N, Kelbaek H, Botker HE, Kim WY, Mathiasen AB, Jorgensen E, Helqvist S, Saunamaki K, Clemmensen P *et al*: **Exenatide reduces reperfusion injury in patients with ST-segment elevation myocardial infarction.** *Eur Heart J* 2012, **33**(12):1491-1499.
130. Bernink FJ, Timmers L, Diamant M, Scholte M, Beek AM, Kamp O, Marques KM, Denham RN, Chen WJ, Doevendans PA *et al*: **Effect of additional treatment with EXenatide in patients with an Acute Myocardial Infarction: the EXAMI study.** *International journal of cardiology* 2012, **167**(1):289-290.
131. Vila Petroff MG, Egan JM, Wang X, Sollott SJ: **Glucagon-like peptide-1 increases cAMP but fails to augment contraction in adult rat cardiac myocytes.** *Circulation research* 2001, **89**(5):445-452.
132. Pyke C, Heller RS, Kirk RK, Orskov C, Reedtz-Runge S, Kastrup P, Hvelplund A, Bardram L, Calatayud D, Knudsen LB: **GLP-1 receptor localization in monkey and human tissue: novel distribution revealed with extensively validated monoclonal antibody.** *Endocrinology* 2014, **155**(4):1280-1290.
133. Nathanson D, Ullman B, Lofstrom U, Hedman A, Frick M, Sjöholm A, Nystrom T: **Effects of intravenous exenatide in type 2 diabetic patients with congestive heart failure: a double-blind, randomised controlled clinical trial of efficacy and safety.** *Diabetologia* 2012, **55**(4):926-935.

## 16. Příloha - publikace, které jsou podkladem disertační práce

Lipš M, Kunstýř J, Mráz M, Haluzík M. Kontrola glykemie v kritických stavech, kde jsme a kam kráčíme. *Diabetologie, metabolismus, endokrinologie, výživa*. 2018, 21(2), 61-68.

Blaha J, Kopecký P, Matias M, Hovorka R, Kunstyr J, Kotulak T, Lips M, Rubes D, Stritesky M, Lindner J *et al*: Comparison of three protocols for tight glycemic control in cardiac surgery patients. *Diabetes Care* 2009, 32(5):757-761.

Bláha J, Mráz M, Kopecký P, Střiteský M, Lipš M, Matias M, Kunstýř J, Pořízka M, Kotulák T, Kolníková I *et al*: Perioperative Tight Glucose Control Reduces Postoperative Adverse Events in Nondiabetic Cardiac Surgery Patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2015, 100(8):3081-3089.

Lipš M, Mráz M, Kloučková J, Kopecký P, Dobiáš M, Křížová J, Lindner J, Diamant M, Haluzík M: Effect of continuous exenatide infusion on cardiac function and peri-operative glucose control in patients undergoing cardiac surgery: A single-blind, randomized controlled trial. *Diabetes Obes Metab* 2017, 19(12):1818-1822.